

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg 1958

Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

V e r ä n d e r u n g e n
i m M u n d s c h l e i m h a u t b e r e i c h
a l s N e b e n w i r k u n g e n
a n t i b i o t i s c h e r T h e r a p i e

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Klaus. D e t s c h
aus Homburg / Saar

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0118

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

V e r ä n d e r u n g e n
i m M u n d s c h l e i m h a u t b e r e i c h
a l s N e b e n w i r k u n g e n
a n t i b i o t i s c h e r T h e r a p i e

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Klaus D e t s c h
aus Homburg / Saar

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Tag der Promotion:

13. 3. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern !

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

1. Einleitung.
2. Allgemeine Nebenwirkungen antibiotischer Therapie.
 - a.) Erscheinungsformen
 - b.) Pathogenese und Aetiologie
 - c.) Gegenmaßnahmen
3. Nebenwirkungen im Mundschleimhautbereich bei Anwendung einzelner Antibiotika.
 - a.) Penicillin
 - b.) Tetracycline (Aureomycin, Achromycin, Terramycin)
 - c.) Chloramphenicol
 - d.) Streptomycin
 - e.) Actinomycin C
 - f.) Chlorpromazin
 - g.) Erythromycin
4. Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut bei Anwendung mehrerer oder mit anderen Medikamenten kombinierter Antibiotika.
5. Auswertung und Diskussion der klinischen Beobachtungen.
6. Zusammenfassung.

Einleitung.

Jede Therapie kann außer dem von ihr zu erwartenden oder erhofften Effekt auch vorteilhaft oder nachteilig sich auswirkende Nebenerscheinungen hervorrufen, da sowohl bei streng örtlicher Applikation als erst recht bei oraler oder parenteraler Verabreichung stets die Möglichkeit gegeben ist, dass eine als Medikament zugeführte Substanz auch außerhalb des vorgesehenen Wirkungsbereichs funktionelle Veränderungen verursacht. So ist es auch erklärlich, dass manche Präparate, die zu einem therapeutischen Erfolg führen könnten, wegen schädigender pharmakodynamischer Wirkungen keine Anwendung als Therapeutika finden dürfen. Andererseits werden bei der Testung von Medikamenten die außer dem therapeutischen Effekt etwa auftretenden Nebenwirkungen nicht nur deswegen beachtet, weil sie unerwünschte und schädigende Faktoren darstellen, sondern weil sie sich unter Umständen auf einem ganz anderen als dem ursprünglich vorgesehenen Gebiet als therapeutisch wirksam erweisen können.

Wenn auch die bei einem Medikament gegebenenfalls nicht zu vermeidenden Nebenwirkungen bei entsprechender Indikation und Dosierung sich in erträglichen und in Kauf zu nehmenden Grenzen halten werden, so kann es doch bei einer über längere Zeit sich erstreckenden Verabreichung und einer gleichzeitigen Störung des physiologischen Abbaus bzw. der Ausscheidung zu einer Anhäufung des Pharmakons im Körper, zur sogenannten Kumulation, und damit zu einer toxischen Wirkung kommen. Diese toxische Wirkung kann aber auch durch das Zusammentreffen mit anderen Substanzen und daraus resultierenden unverträglichen Arzneimittelmischungen ausgelöst werden, wie z.B. durch Penicillin und Acid. salicylium, oder durch die Erzeugung endotoxischer Stoffe als direkte Folge einer medikamentös ausgelösten Bakteriolyse.

Außer einer toxischen Wirkung besteht die Möglichkeit einer gegenüber einem Medikament auftretenden Sensibilisierung, die schon durch kleinste Dosen hervorgerufen werden kann und

weniger durch das Präparat als durch konstitutionelle Faktoren des einzelnen Patienten bedingt sein dürfte. Eine solche Sensibilisation ist stets erworben und nie von vornherein vorhanden, und im Gegensatz zur Toxizität, die bedingt abhängig ist vom Medikament selbst und gegebenenfalls von seiner Konzentration, aber nicht von der Konstitution des einzelnen Patienten, ist die Sensibilisierung von einer zeitlich vorangehenden, wenn auch evtl. nur kurzen Dauer der Einwirkung eines Medikaments, außerdem aber von bestimmten konstitutionellen Faktoren des einzelnen Patienten selbst abhängig.

Dass auch bei der Behandlung mit Antibiotika Nebenerscheinungen auftreten können, zeigte sich, als die Antibiotika - etwa ein Jahrzehnt nach der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Fleming - teils berechtigt, teils allzu bereitwillig und kritiklos in steigenden Umfange angewendet wurden. Wie verschieden sich diese Nebenwirkungen erscheinungsbildlich zu äußern vermögen und welche pathogenetischen Zusammenhänge bestehen, soll im Folgenden besprochen werden.

Allgemeine Nebenwirkungen anti- biotischer Therapie.

Erscheinungsformen.

In der bisher vorliegenden Literatur wurden zahlreiche Berichte über das Auftreten von Nebenerscheinungen unter antibiotischer Therapie veröffentlicht.

So wurden allgemeine klinische Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Mattigkeit unter oder nach antibiotischer Medikation von Altmann und Huf, Hoede, Bayer und Ebbinghaus sowie Jeffrey, Scott und Thomson u.a. beobachtet. Über arthralgische Beschwerden, asthmatische Anfälle, serumkrankheits-ähnliche Syndrome haben Gordon, Goodhill, Henneberg, Martin und Rost berichtet.

Weiterhin liegen zahlreiche Mitteilungen über Störungen des peripheren Nervensystems vor. So beobachteten Dennig und Hangleiter Paraesthesien, Kolb und Gray sahen periphere Neuritiden, und von Kolodny und Denhoff wurde mehrfach ein generalisierter Pruritus nach antibiotischer Medikation festgestellt. Wie von Farrington, Seligman, Fowler und Martland berichtet wird, können Störungen des Gleichgewichts- Hörapparates auftreten, während Walter und Heilmeyer noch besonders eine elektive, neurotoxische Wirkung des Streptomycins und des Dihydrostreptomycins auf den 8. Hirnnerven hervorheben und darauf hinweisen, dass sich Streptomycin vorwiegend auf den Vestibularisapparat, Dihydrostreptomycin auf den Cochlearisapparat auswirken soll.

Dass es auch zu Veränderungen im Bereich der Haut und Schleimhaut unter Antibiotika-Gaben kommen kann, beweisen die Mitteilungen über Dermatitis von Jeffrey, Scott und Thomson, über Erytheme von Altmann und Huf sowie über Exantheme von Richter und Ruth.

Ferner berichten Siegal, Lyons, Steiger, Pillsburg sowie Walter und Heilmeyer über urtikarielle Erscheinungen.

Auch zu Störungen im Magen- Darmtrakt kann es unter antibiotischer Therapie kommen. So wird von Lennette, Meiklejohn und Thelen, Riese, Mannheim, Tomaszewski, Browne, Harris u.a. über Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, starken Blähungen, Gastritiden und leichte bis schwere Durchfälle berichtet. Freudenberg konnte durch die Verabfolgung von Streptomycin und Penicillin bei ernährungsgestörten Säuglingen eine Amikrobiose mit geruchlosen Stühlen und fehlender Bakterienflora erzielen.

Auch krankhafte Veränderungen im Blutbild können sich nach oder unter antibiotischer Behandlung ergeben. So berichtet Halswell und Wilkinson über Eosinophilie, Lewis sowie Walter und Heilmeyer über aplastische Anämien, Thrombopenische Purpura, Agranulozytose, Pannmyelophthise sowie andere Anämieformen. Ebenso kann es zu Störungen des menstruellen Zyklus und auch zu Aborten kommen, wie sie von Kleine und Natrop, von Kolodny und Denhoff, sowie von Richter u. Ruth beobachtet wurden. Weiterhin wurden von Foelsch, Richter, Ruth, von Wilensky, Waldbott, Rabinovitch und Snitkoff u.a. Jarisch-Herxheimersche Reaktionen sowie auch Todesfälle im anaphylaktischen Schock als Folge einer besonders stark ausgeprägter Überempfindlichkeit gegen bestimmte Antibiotika mitgeteilt.

Diese hier nur kurz erwähnten allgemeinen Nebenwirkungen antibiotischer Therapie lassen auf Grund der so mannigfaltigen Erscheinungsformen vermuten, dass eine Vielzahl ineinandergreifender pathogenetischer Vorgänge für dieses Geschehen verantwortlich zu machen ist.

Pathogenese und Aetiologie.

Über die Ursachen der bei einer antibiotischen Therapie auftretenden Nebenerscheinungen und die pathogenetischen Zusammenhänge besteht keine einheitliche Meinung.

In erster Linie könnten Verunreinigungen der Antibiotika - u.U. schon während der Fabrikation - oder Zersetzungsprodukte als Folge einer allzulangen oder ungeeigneten Lagerung für derartige Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden. Ferner könnte auch das Vehikel Nebenerscheinungen verursachen, sei es, dass es sich gleichfalls zersetzt oder unvorhergesehene chemische Strukturveränderungen erfährt. In diesem Zusammenhang berichtet M a y r , dass die Nebenwirkungen des Penicillins weniger diesem selbst als dessen Verunreinigungen zukommen. Der wichtigste Bestandteil der Penicillinverunreinigungen sei das auf dem Schimmelpilz als gelbe, lipoidlösliche Tröpfchen sichtbare "Chrysogenin ". T e m p l e t o n dagegen nimmt an, dass die Herstellungsart des Penicillins für die Frage der Penicillin-Sensibilisierung eine wichtige Rolle spielt, da in verschiedenen Fällen Wechsel der Herstellungscharge oder die Verwendung eines von einem anderen Hersteller stammenden Präparats Unverträglichkeiten vermeiden ließ. W a t s o n konnte den Nachweis erbringen, dass bei einem Fall einer sogenannten Penicillin-Überempfindlichkeit die Ursache für die Sensibilisierung in dem als Suspensionsmittel verwendeten Bienenwachs lag. Ebenso macht auch H a u n z das Penicillin-Suspensionsmittel Bienenwachs für das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich. S c h ö n f e l d und K i m m i g weisen gleichfalls nicht nur auf etwaige Zersetzungsprodukte, sondern auch auf die Beschaffenheit des für das Antibiotikum verwendeten Vehikels als Ursache auftretender Nebenwirkungen hin, während L o n g die bei Penicillinpastillen verwendete Zuckerbase dafür verantwortlich macht, dass es im Mundschleimhautbereich zu entzündlichen Veränderungen kommt, über die an anderer Stelle noch ausführlich berichtet werden soll.

S c h ö n f e l d und K i m m i g machen ferner die hydrolytische Spaltung der Penicilline im Organismus für die zu beobachtenden Nebenwirkungen verantwortlich. Die Penicilline werden zunächst in die noch wirksame Penicilloinsäure abgebaut,

die dann weiter unter Wasserabspaltung in die Penicillinsäure übergeht. Diese und ihre weiteren Abbauprodukte, die Penicillamine - die übrigens auch bei zu langer und ungeeigneter Lagerung sowie durch die hydrolytische Spaltung im Leitungswasser entstehen - sollen vor allem die Nebenwirkungen verursachen. Als Beispiel wären hier Salben anzuführen, die über eine längere Zeit gestanden haben und besonders leicht sensibilisieren.

Nach C r a w f o r d sollen die Verunreinigungen jedoch auch eine verstärkte Wirkung der Penicilline herbeiführen, da er in vergleichenden Untersuchungen feststellte, dass hochgereinigtes Penicillin G gegenüber Streptokokken nicht so wirksam wie ein weniger gereinigtes Präparat war.

Als Ursachen antibiotischer Nebenwirkungen könnten weiterhin Störungen der physiologischen Flora in Mund- und Darmtrakt mit daraus resultierenden Störungen der Biosynthese und Vitaminresorption in Betracht gezogen werden sowie Superinfektionen nach Beseitigung der Antibiotika-empfindlichen Keime.

Werden bei der Behandlung akuter Infektionen, bei denen vor Behandlungsbeginn nur eine Erregerart nachweisbar war, die pathogenen Keime ausgeschaltet, so können infolge der Abwehrschwäche des Gewebes Mikroorganismen überwuchern, die vorher als physiologische Symbionten keine pathogene Bedeutung hatten; oder aber es kann auf direktem oder lymphogenem Weg zu einer Invasion von resistenten Erregern kommen, die vorher noch nicht vorhanden waren.

Beim gesunden Menschen leben die seine Haut und Schleimhaut besiedelnden Bakterien in einem gewissen symbiotischen Verhältnis, das schon bei jeder Infektion mehr oder weniger gestört ist. Durch die Antibiotika aber kommt es zusätzlich zu einer weiteren Beeinträchtigung der physiologischen Flora in Mund- und Darmtrakt, vor allem durch die neueren Präparate mit breitem Wirkungsspektrum wie Chloramphenicol, Aureomycin und Terramycin. Bei einer solchen Beeinträchtigung der physiologischen Flora in Mund- und Darmtrakt wird also das natürliche Gleichgewicht zwischen Mikroorganismen und Wirtsorganismus gestört und ein physiologisch vorhandener Antagonismus der Symbionten, vorwiegend *Entamoeba coli*, *Enterokokken*

und Milchsäurebakterien, gegenüber fremden Keimen des Mund- und Darmtraktes beseitigt.

So können Antibiotika-resistente Erreger wie Staphylokokkus aureus, Proteus vulgaris, resistente Enterokokken und Paracoli sowie Candida albicans überwuchern und unter ungünstigen Verhältnissen neue Krankheitssymptome hervorrufen, vor allem bei kachektischen, älteren Patienten, beim Vorliegen schwerer chronischer Krankheiten sowie gelegentlich bei Kindern.

So beobachtete F r e u d e n b e r g bei der durch die Verabfolgung von Streptomycin und Penicillin bei ernährungs-gestörten Säuglingen herbeigeführten Amikrobiotose nicht nur im Darm, sondern auch in der Mundhöhle ein Verschwinden der Bakterienbesiedlung zugunsten einer mykotischen Flora.

Nach S c h ä f e r treten jedoch nur solche Pilzarten auf, die bereits vor der Therapie im Körper vorhanden waren. Es werden deshalb nie "exogene" Mykosen wie die Histoplasmose oder die Blastomykose als Folge einer Antibiotika-Medikation zur Beobachtung kommen. Von den Pilzarten, die sich an der Haut und Schleimhaut des Menschen befinden und unter Antibiotika-Einwirkung pathogen werden können, spielen Aktinomyces bovis, Geotrichon und Torula histolytika nur eine untergeordnete Rolle. Am häufigsten kommt es durch Candida albicans zu anti-biotischen Nebenerscheinungen, offenbar im Zusammenhang mit der Häufigkeit des Vorkommens in der normalen Mundflora (nach G r a s s e t und F l e u r y in 44,2 %, nach M a r w i n in 20 %).

Nach R o b i n s o n , G r i m m e r und W e g m a n n sind die durch Hefen hervorgerufenen Nebenerscheinungen bei Antibiotika-Gaben auf folgende Ursachen zurückzuführen:

1. Verbesserung der Lebensbedingungen der Hefen durch Störung der natürlichen Darmflora;
2. Herabsetzung der lokalen Resistenz des Gewebes gegen Hefen durch ungünstige Beeinflussung des Vitaminhaushalts oder durch medikamentöse Sensibilisierung bzw. allergische Umstimmung;
3. Virulenzwechsel der Hefen, d.h. Übergang derselben vom saprophytären in den parasitären Zustand.

Nach R o b i n s o n sind jedoch die auf Candida albicans zurückzuführenden Nebenerscheinungen bei einer Antibiotika-Therapie rein zufällig und ohne kausalen Zusammenhang. Dieser

stehen jedoch die Beobachtungen von V a l e n t i n e , L o h und B a k e r gegenüber, nach denen das Vorkommen der Candida albicans-Infektionen besonders nach der Einführung der Tetracycline erheblich angestiegen ist, wie auch die früher nur vereinzelt aufgetretenen metastasierenden Soorabszesse nach Einführung der Antibiotika erheblich zugenommen haben sollen. Für das Zustandekommen einer Soorstomatitis bzw. mykotischen Komplikation müssen noch andere Faktoren, die unter Umständen eng in einandergreifen, berücksichtigt werden. Die Reduzierung der vitaminbildenden Darmbakterien sowie gleichzeitig der erhöhte Vitaminbedarf von Seiten der überwuchernden Pilze können zu deutlichen Mangelsymptomen, z.B. zu ausgeprägten B-Avitaminosen oder zu Vitamin K-Defiziterkrankungen führen. Dieser Vitaminmangel kann nicht nur eine direkte Auswirkung auf das Pilzwachstum, sondern auch auf die Mund-, Magen- und Darmschleimhaut und damit eine erschwerte Nahrungsaufnahme mit schließlicher Exsiccose und Abmagerung zu Folge haben, so dass es dann zu einem bedrohlichen Mangelzustand kommt, obwohl primär eine gute Abwehrlage vorhanden war. S c h r ö d e r sieht die Ursache der Avitaminosen sowohl in einer Behinderung der durch die Darmbakterien bewirkten Vitamin-Synthese als auch in einer resultierenden Beeinträchtigung der Vitaminresorption über die Darmschleimhaut. Nach R e n o v a n z spielen nicht allein die Störung der normalen Bakterienflora und die damit verbundene Vitaminsynthese oder eine etwaige Überempfindlichkeit gegen Antibiotika eine Rolle, sondern es muß angenommen werden, dass auch Veränderungen des p H -Werts der Mundhöhle von Bedeutung für das Auftreten von Nebenerscheinungen sind.

Das Überwiegen der Pilze allein genügt aber nicht immer für das Zustandekommen einer mykotischen Komplikation. So fordern K l i g m a n , B r u h n s und A l e x a n d e r für die Diagnose "Soorstomatitis" kohärente Membranen, die aus Konidien und Mycelien bestehen.

Zur Frage der Virulenzsteigerung wäre zu sagen, dass das Zustandekommen und die pathogene Auswirkung einer Infektion von der Wechselbeziehung der Virulenz des Erregers und der Resistenz des Wirtes abhängt. Da aber unter einer antibiotischen Behandlung auch Soorstomatitiden trotz guter Abwehrlage des

Patienten auftreten können, müßten Faktoren vorhanden sein, die eine Virulenzsteigerung der *Candida albicans* bewirken.

In diesem Zusammenhang verdienen die Tierversuche von S e - l i g m a n Beachtung, der Mäusen intraperitoneal eine Suspension von *Candida albicans* in NaCl-Lösung injizierte und feststellte, dass alle Mäuse überlebten. Benutzte er Aureomycinlösungen, so überlebten die Mäuse ebenfalls. Spritzte er jedoch eine Mischung von *Candida albicans* und Aureomycinlösung, so verendeten die Mäuse. Aus diesen Versuchen folgte er, dass durch den Aureomycinzusatz eine Virulenzsteigerung der *Candida albicans* erfolgte. Wurden die aus der Bauchhöhle der verendeten Tiere entnommene *Candida albicans* und Aureomycin enthaltende Mischung durch Zentrifugieren in zwei Fraktionen getrennt und der Niederschlag, in dem die *Candida albicans* sich befand, oder die überstehende Flüssigkeit, in dem das Aureomycin vermutet werden konnte, jeweils getrennt abermals intraperitoneal bei Mäusen injiziert, so blieben diese Versuchstiere am Leben, während sie bei Aureomycinzusatz zum *Candida albicans*-Niederschlag verendeten. In weiteren Versuchen konnte er nachweisen, dass die *Candida albicans*-Aureomycinmischung nur dann pathogen wirkte, wenn das Aureomycin noch aktiv war, d.h. wenn es nicht zuvor durch Erhitzen oder Stehenlassen bei Zimmertemperatur inaktiviert worden war.

In einem ähnlichen Sinne dürften die Beobachtungen von C a - v a l l e r zu bewerten sein, der die Häufigkeit des Auftretens von Soormykosen bei Neugeborenen mit und ohne Antibiotika-Behandlung untersuchte. Er fand, dass bei 758 Autopsien Neugeborener 470 Säuglinge mit einer Lebensdauer bis zu 3 Tagen noch keinen Soorbefall aufwiesen. Dagegen konnte unter 288 Säuglingen im Alter von 3-67 Tagen, von denen 25 % mit Antibiotika behandelt worden waren, bei 72 eine Soormykose sowie entzündliche Veränderungen an Zunge, Oesophagus, Dünndarm, Pharynx, Trachea, Lungen und Haut festgestellt werden.

Eine besondere Gefahr der antibiotischen Therapie stellt die Möglichkeit einer Sensibilisierung und das daraus resultierende Auftreten allergischer oder anaphylaktoider Reaktionen

bei weiterer Applikation dar.

Nach Marchionini und Götz können die auftretenden Nebenerscheinungen einmal die Folge einer cutan-vasculären Allergisierung - vorwiegend ausgelöst durch Einbringen des Antibiotikums in die Blutbahn - zum anderen die Folge einer epidermalen Sensibilisierung durch direkten Kontakt des Antibiotikums mit der Haut sein. Dementsprechend lassen sich auch die am Hautorgan sich manifestierenden allergischen Reaktionen einteilen in

1. cutan-vasculäre und
2. epidermale Formen.

Das zeitliche Auftreten dieser allergischen Erscheinungen erfolgt bei der cutan-vasculären Reaktion durchschnittlich zwischen dem 7-10 Tag, bei der epidermalen Reaktion zwischen dem 4-6 Tag nach Beginn der Applikation.

Schuppli glaubt, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen der Penicillinüberempfindlichkeit und einer Überempfindlichkeit gegen Pilzprodukte besteht: Eine bestehende oder durchgemachte Mykose, vielleicht auch die Anwesenheit von Pilzen im Organismus, kann bis zu einem gewissen Grade gegen einzelne oder mehrere Pilzprodukte sensibilisieren, so dass die Antibiotika, die ja ebenfalls Pilzprodukte sind, bei ihrer erstmaligen Applikation eine bereits vorbereitete Antikörperbildung antreffen.

Schon Block hatte vor Jahrzehnten festgestellt, dass die Extrakte sämtlicher Hautpilze in ihrer Wirkung als Antigen eine gemeinsame Komponente haben. Auch reinstes kristallines Penicillin G scheint in dieser Beziehung keine Ausnahme zu machen.

So fand Cormia, dass 40 % der mit Dermatomykosen behafteten Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillin antworteten, während der Prozentsatz bei Hautgesunden nur 5,6 % betrug. Eine gegebenenfalls aus diesen Zusammenhängen heraus zu betrachtende "primäre" Penicillin-Überempfindlichkeit fanden Feinberg bei 6 %, Gottschalk und Weiss bei 12 %, Peck und Sie -

gal bei 5,4 % sowie Rostenberg und Welsch bei 5 % der von Ihnen untersuchten Kontrollpersonen. Während Peck und Siegal diese Beobachtungen durch die Annahme einer allgemeinen Überempfindlichkeit (Gruppensensibilisierung) der behafteten Personen gegenüber *Penicillium notatum* und den zu Fuß- und Handmykosen führenden Pilzen erklären wollen, glauben andere Autoren - wie z.B. Feinberg -, dass die Inhalation der ubiquitären ärogenen Schimmelpilzsporen die Ursache dieser "primären" Überempfindlichkeitsreaktionen ist. Auch nach Schuppli sind die oft sehr ausgeprägten allergischen Reaktionen auf bestehende, als Allergenquelle dienende Mykosen zurückzuführen. Wie Blaich und Ehring berichteten, können die allergischen Reaktionen vornehmlich da auftreten, wo Narbenschäden oder Neuritiden vorliegen oder Scheuereffekte eine Art vorbereitender Wirkung entfaltet haben.

In diesem Zusammenhang muß auch erwähnt werden, dass es zu einer sogenannten "gekreuzten" Sensibilisierung verschiedener Antibiotika kommen kann, d.h. dass die äußere Anwendung eines Antibiotikums zu einer Sensibilisierung gegenüber einem anderen, z.B. parenteral verabreichten Antibiotikum führt.

Für die Ergründung der Ursachen von Nebenerscheinungen bei der Verwendung der Antibiotika wäre außerdem noch deren Toxizität zu berücksichtigen. So berichten Dennig und Hangleiter, dass Streptomycin eine weit höhere Toxizität als z.B. Penicillin aufweist, wobei nach Walter und Heilmeyer besonders eine elektive neurotoxische Wirkung des Strepto- und Dihydrostreptomycins - wie bereits erwähnt - auf den 8. Hirnnerven besteht.

Nach Bryer, Schoenbach, Bliss und Chandler, Collins, Paine und Finland u.a. rufen die Tetracycline bei der üblichen therapeutischen Dosierung keine Toxizitätserscheinungen hervor, doch können nach Bickel, Greder, Rentchnick und Sécrétan toxische Wirkungen dieser Antibiotika bei besonders disponierten Personen, vor allem aber bei Anwendung ungewöhnlich hoher Dosen beobachtet werden.

Gegenmaßnahmen.

Die unter antibiotischer Therapie auftretenden Nebenerscheinungen können - wie im vorangegangenen Abschnitt dargelegt wurde - ein derartiges Ausmaß annehmen, dass sie neben der primär vorhandenen Krankheit ein völlig neues und schweres Krankheitsbild darstellen, gegen das nunmehr wiederum therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden müssen.

An erster Stelle ist hier das Absetzen des die Nebenerscheinungen hervorrufenden Mittels zu nennen, da hiermit das kausale Moment - sofern es als solches erkannt worden ist - beseitigt wird. Da aber meist die Primär-Erkrankung weiterbesteht und auch weiterbehandelt werden soll, ist gegebenenfalls nur ein Wechsel des Medikaments anstelle eines völligen Absetzens indiziert, wobei unter Umständen schon eine andere Herstellungscharge oder ein anderes Fabrikat des gleichen Antibiotikums, vielfach aber auch erst ein in seiner Struktur unterschiedliches Antibiotikum oder sogar nur ein auf vollkommen anderer Basis wirksames Therapeutikum zum Sistieren der Nebenerscheinungen führt. Für eine aus bestimmten Erwägungen allein mögliche symptomatische Behandlung der Nebenerscheinungen ist es noch mehr als bei einem kausal wirksam werden den Eingreifen erforderlich, die pathogenetischen Zusammenhänge zu erkennen und zu wissen, ob es sich um einen Vitaminmangel, um eine Überempfindlichkeit, um eine Superinfektion, oder um eine mykotische Komplikation usw. handelt.

Je nach der Art der zugrundeliegenden pathogenetischen Vorgänge werden in der Literatur entsprechende Gegenmaßnahmen angegeben: So empfiehlt Baumgärtel bei Störungen der Darmflora nach Gaben von Tetracyclin oder seinen Derivaten die Implantations-Therapie mit *Entamoeba coli*. Hierbei werden darmeigene Keime oder entsprechende Handelspräparate sowie eiweiß- und laktosefreie Yoghurt-Konzentrate unter Zusatz bestimmter Stoffwechselprodukte von *Entamoeba coli* verabreicht.

Beim Auftreten von Hypo- bzw. Avitaminosen empfehlen Harris, Leitner, Downing und Hesse sowie Schroeder eine Verabfolgung von Vitaminen, insbesondere des B-Komplexes, und in hartnäckigen Fällen dann

außerdem das Absetzen des Antibiotikums.

Zur Bekämpfung eines örtlichen Überwucherns von *Candida albicans* empfiehlt Ronald die Anwendung von Gentianaviolett, Hydrocortison und Vitamin B 12. Wegmann und Blum führen außerdem noch Jod, ACTH und p-Oxybenzoesäureester als weitere Gegenmaßnahmen an.

Diese p-Oxybenzoesäureester werden wegen ihrer gegen Hefen gerichteten Wirksamkeit heute - wie übrigens vielfach auch Vitamin-kombinationen mit allerdings noch sehr fraglichem Effekt - schon vom Hersteller einigen antibiotischen Präparaten zugesetzt.

Stewart, Stone und Mersheimer dagegen weisen auf die Möglichkeit einer Kombination von Nystatin und Tetracyclin hin, um das Auftreten von *Candida albicans*-Infektionen als Folge der antibiotischen Medikation zu verhindern. Bei Überempfindlichkeitsreaktionen werden von zahlreichen Autoren neben Calcium und Antihistaminika (Ronald, Albertson und Trout u.a.) in neuerer Zeit vor allem ACTH und Cortison-Präparate (Wegmann, Blum, Marx, Scholz, Robinson, sowie Hahn und Seeliger u.a.) als die Mittel der Wahl genannt.

Außer den Berichten über die mit den hier besprochenen Gegenmaßnahmen erzielten Erfolge liegen jedoch auch Mitteilungen über das Versagen solcher Maßnahmen vor: So konnte z.B. Tomaszewski trotz gleichzeitiger Verabfolgung von Vitaminen bei antibiotischer Behandlung weiterhin das Auftreten von Avitaminosen beobachten. Als Ursache könnten bei oraler Verabreichung Störungen der Vitamin-Resorption im Darmtrakt, bei parenteraler Applikation die während der Therapie besonders mit Breitspektrum-Antibiotika auftretenden Hefen mit ihrem sehr großen Vitamin-Verbrauch angesehen werden, wodurch zumindest die Wirksamkeit einer oralen Vitamin-Zufuhr bei gleichzeitigen oralen Antibiotika-Gaben in Frage gestellt wird.

Daß es auf Grund der in dem vorstehenden Kapitel besprochenen vielfältigen pathogenetischen Zusammenhänge und der daraus resultierenden Vielzahl der Erscheinungsformen durch Antibiotika auch im Bereich der Mundschleimhaut zu deutlich ausgeprägten Veränderungen kommen kann, ist in zahlreichen Mitteilungen, vor allem auch in der die Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen umfassenden Monographie von S c h u e r m a n n hervorgehoben worden.

Über die Einzelheiten der im Mundschleimhautbereich bei verschiedenen Antibiotika beobachteten Nebenerscheinungen soll anhand der bisher veröffentlichten Kasuistik im Folgenden ausführlich berichtet werden.

Nebenwirkungen der Antibiotika im Mundschleimhautbereich.

Penicillin:

Penicillin kann sowohl parenteral wie oral verabreicht werden. Da die orale Anwendung wohl die einfachste Applikationsart ist und vom Patienten auch ohne ärztliche Verordnung und Kontrolle ausgeführt werden kann, dürfte sie zu den häufigsten Medikationen gehören. Dies könnte einer der Gründe sein, weshalb gerade bei der oralen Applikation die meisten Nebenwirkungen beschrieben werden. Zwar wird Penicillin nicht nur allein sondern auch kombiniert mit anderen Antibiotika oder sonstigen Medikamenten angewandt, doch sollen hier zunächst nur die Fälle aufgeführt werden, bei denen Penicillin allein im Mundbereich örtlich angewendet oder oral verabreicht wurde und dabei Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich auftraten.

Schon im Jahre 1946 sah G o l d m a n bei örtlicher Anwendung einer Penicillinlösung, die 500 E pro ccm enthielt, das Auftreten einer vesiculären Cheilitis mit einem beträchtlichen Ödem der Lippen.

S c h u p p l i konnte bei mehreren Patienten nach der Verabreichung von Penicillinlutschtabletten Schwellungen der Mund- und Zungenschleimhaut sowie akute Stomatitiden und Glossitiden beobachten: So sah er 2 Patienten, bei welchen es zu einer Stomatitis und Glossitis kam, während sich bei 2 weiteren Patienten nur eine Stomatitis entwickelte.

Auch B a s t e d o berichtet, dass sich nach lokaler Penicillinanwendung in der Mundhöhle bei mehreren Patienten eine Stomatitis und Glossitis entwickelte. Eine genaue Zahlenangabe über die berichteten Beobachtungen wurde nicht angegeben.

H a n s e l stellte in seinen Untersuchungen fest, dass das zur Behandlung der Atemwege verwendete Penicillinaerosol bei 5 % der behandelten Patienten zu Stomatitis und "perinasaler und perioraler Dermatitis" führte. Bei oraler Applikation zeigte sich in 14 % der behandelten Fälle eine Stomatitis.

Über das Auftreten einer Schwarzhaarzunge oder eines "anormalen Zungenbelags" bei der Behandlung mit Penicillinlutsch-tabletten wurde von Reimann, Tomaszewski und Meyler berichtet, jedoch wurden in den Veröffentlichungen keine Angaben über die Zahl der Beobachtungen gemacht. Long führt die bisweilen auftretende Stomatitis als Folge der Anwendung von Penicillinlutsch-Tabletten auf eine bestimmte Zuckerbase zurück, da bei 1000 Kontrollpersonen nach Fortlassen dieser Zuckerbase keine Mundschleimhautveränderungen auftraten. Cross konnte 15 und Wolfson 3 Patienten mit einer Schwarzhaarzunge nach lokaler Penicillinanwendung in der Mundhöhle beobachten.

Marchionini und Götz sowie Cross stellten in ihrem Krankengut in 30 %, Tomaszewski in 40 % eine Schwarzhaarzunge oder einen "anormalen Zungenbelag" nach oraler oder lokaler Anwendung von Penicillin im Mundschleimhautbereich fest.

Sterling konnte mehrere Patienten beobachten, die mit Penicillinpuder und Aerosol behandelt wurden, dabei über ein verengendes Gefühl im Pharynx mit zunehmendem Husten, Keuchen und Dyspnoe klagten und außerdem "angioneurotische Ödeme" der Uvula erkennen ließen. Die Zahl der Beobachtungen wurden jedoch nicht angegeben. Von Cross wurde bei der Verwendung von Penicillinpuder in einem Falle neben einer Glossitis eine Rötung und Schwellung der Zunge beobachtet.

Wie Woods und Mitarbeiter berichten, kam es bei lokaler Penicillinanwendung im Mundschleimhautbereich in 4 Fällen zu Nebenerscheinungen: Beim 1. Patienten zeigten sich Petechien am weichen Gaumen, weißliches Exsudat auf der buccalen Schleimhaut sowie eine glatte, trockene und gerötete Pharynxschleimhaut. Beim 2. Patienten wies die buccale Schleimhaut ebenfalls weißliches Exsudat auf, außerdem bestanden gerötete erhabene Bezirke am harten Gaumen, und die Zunge war trocken und gerötet. Beim 3. Patienten war die Schleimhaut der Wange, der Zunge, des Pharynx wie auch des Larynx entzündlich gerötet, glatt, glänzend und mäßig ödematös. Beim 4. Patienten kam es zu einer "braunen Haarzunge", zu kleinen hämorrhagischen Petechien am weichen Gaumen, zu einem Ödem und einer akuten Rötung des Pharynx.

F r i e d l ä n d e r und Mitarbeiter stellten bei einem 58-jährigen Mann, der durch seinen Beruf ständig mit Penicillin in Berührung kam und mit einer 8 000 E enthaltenden Penicillinlösung lokal behandelt wurde, ein Ödem am weichen Gaumen, an der Uvula sowie am Pharynx fest, das von einem angeblich "juckenden" Gefühl begleitet war.

B o g e r und Mitarbeiter beobachteten nach einer Penicillin-inhalation ein so stark ausgeprägtes Larynx-Ödem, dass eine Tracheotomie erforderlich wurde.

Ohne genauere Zahlenangaben berichtet A l e x a n d e r , dass er nicht selten nach oraler Penicillinverabreichung Ödeme der Lippen sowie Mundschleimhautveränderungen feststellen konnte.

Nach M e y l e r kam es gleichfalls unter oraler Penicillin-medikation zu Ödemen der Lippen, der Uvula, des Pharynx und des Larynx sowie der Zunge, die z.T. lebensbedrohliche Formen annahmen. Außerdem traten Störungen der Geschmacksempfindung und Hemmung der Speichelsekretion ein. Auch hier werden keine genauen Angaben über die Anzahl der berichteten Beobachtungen gemacht.

C r o s s beschreibt 4 Beobachtungen, bei welchen nach Verabreichung von Penicillintabletten folgende Nebenerscheinungen auftraten:

Beim 1. Patienten waren dunkle Flecken auf der Zunge zu sehen, außerdem kam es zu einer Hemmung der Speichelsekretion und Schluckbeschwerden.

Beim 2. Patienten entwickelte sich eine "schwarze Haarzunge" mit gleichzeitiger Glossitis und Cheilitis.

Beim 3. Patienten traten Erytheme am Gaumen, an der Zunge und am Pharynx sowie Störungen der Geschmacksempfindung auf.

Der 4. Patient zeigte gleichfalls Geschmacksstörungen, eine Hemmung der Speichelsekretion sowie eine gerötete und geschwollene Zunge. Dabei klagte der Patient über Zungenschmerzen sowie über ein unangenehmes Gefühl im ganzen Mund und Pharynx.

K u t s c h e r und Mitarbeiter verabreichten 100 freiwilligen Versuchspersonen 5 000 E Procain-Penicillin-G in Tablettenform und konnten folgende Beobachtungen machen:

Bei 2 Probanden kam es zu einer Pharyngitis, bei 4 Probanden zu Trockenheit der Mundschleimhaut, bei 5 Probanden zum Auftreten einer Stomatitis, bei 7 Probanden zu einer Glossitis und bei 24 Probanden zu Geschmacksstörungen.

F e i n b e r g und Mitarbeiter berichten über einen 67-jährigen Mann, der schon einmal vor Monaten Penicillin bekommen, hierauf mit einer starken Zyanose reagiert hatte und dem 30 000 E Penicillin-G oral verabreicht wurden. 10 - 15 Minuten nach der Applikation traten Übelkeit, Erbrechen, Schwellung der Zunge und der Lippen ein und es kam zum Kollaps. Mit schwachem Puls, Cyanose und Schaum vor den Lippen kam der Patient ad exitum.

M a z z e i und D a m e n o berichten, dass es bei einem ihrer Patienten nach zweimonatiger Behandlung mit täglich 3 000 000 E Penicillin zum Auftreten ockergelber Flecken an allen Zähnen kam.

Dass es auch bei parenteraler Verabreichung von Penicillin zu Nebenerscheinungen in der Mundhöhle kommen kann, soll die Zusammenstellung der folgenden Beobachtungen zeigen:

R a b i n o w i t c h und Mitarbeiter sahen bei einer 72-jährigen Frau, die innerhalb von 11 Tagen 400 000 E Penicillin erhalten hatte, zahlreiche kleine, Exsudat absondernde Ulcerationen im Bereich der Mundschleimhaut bei einem gleichzeitig bestehenden Ödem des Gesichts.

Ebenfalls nach parenteraler Penicillinbehandlung stellten W o o d s und Mitarbeiter bei einer 61-jährigen Frau eine stark entzündete Zungen- und Mundschleimhaut fest, auf der sich sehr ausgeprägte weißliche Beläge fanden.

Nach einer Mitteilung von A d e l k a m p kam es bei einem 52-jährigen Mann nach einer 2. Penicillininjektion von 400 000 E zu einem Pharynxödem mit sehr starken Blutungen der Mundschleimhaut.

Wie aus den zuvor angeführten Beobachtungen zusammenfassend zu entnehmen ist, treten unter oraler oder lokaler Penicillin-

anwendung als am häufigsten zu beobachtende Nebenerscheinungen, Geschmacksstörungen und Zungenverfärbungen (sogenannte Haarzunge) auf, gefolgt von Glossitiden, Pharyngitiden und Stomatitiden, während vorwiegend entzündliche Veränderungen an Gaumen, Uvula und buccaler Mundschleimhaut sowie Cheilitiden und Zahnverfärbungen bzw. -verlust einen nur geringen Anteil der Nebenerscheinungen darstellen.

Tetracycline (Aureomycin, Achromycin, Terramycin):

Über Nebenerscheinungen im Bereich der Mundschleimhaut bei der ausschließlich oralen Anwendung des Aureomycins finden sich in der bisher vorliegenden Literatur die im Folgenden zusammengestellten Beobachtungen:

K u t e n b u r g und Mitarbeiter sahen unter 59 mit Aureomycin behandelten Patienten, von denen 20 % gastro-intestinale Störungen aufwiesen, dreimal eine Stomatitis sowie einmal eine Ösophagitis.

L e s t e r und Mitarbeiter stellten bei Aureomycinanwendung in mehreren Fällen - genauere Angaben werden von ihnen nicht gemacht - Zungenverfärbungen, Glossitiden und Geschmacksstörungen fest.

V i v e l l und G e r m e r berichten ebenfalls ohne Zahlenangabe, dass es bei mehreren Patienten während der Aureomycinbehandlung zu schweren Stomatitiden kam. Sehr häufig waren noch Plaques an der Zunge, an der Wangenschleimhaut, an den Gaumenbögen, an der Uvula, an der Pharynxwand sowie an der Epiglottis zu sehen.

L i g h t e r m a n konnte bei 3 Patienten unter der Verabreichung von Aureomycin Veränderungen an der Mundschleimhaut in Form von weißlichen, etwas erhabenen, festhaftenden Belägen mit Rötung und Schwellung der umgebenden Schleimhautpartien feststellen.

F i n l a n d und Mitarbeiter behandelten 77 Patienten jeweils mit 250 mg pro die Aureomycin. Bei 3 dieser Patienten kam es zu Schmerzen an der Zunge und Mundschleimhaut sowie

zu einer entzündlichen Rötung des Pharynx.

H o n e r l a beobachtete bei einem Patienten nach Einnahme von 4 x 100 mg Aureomycin innerhalb von 5 Tagen ebenfalls eine auffallende Rötung des Pharynx.

S t o f f e l sah nach einer 9 tägigen Behandlung mit einer Initialdosis von 3 g und weiteren Gaben von 2 g Aureomycin täglich das Auftreten einer Stomatitis mit Gingivitis und Mundwinkelrhagaden.

Von D o w n i n g , der einen Patienten täglich mit 50 mg Aureomycin behandelte, wird berichtet, dass es 10 Tage nach Absetzen der Behandlung zur Entwicklung einer "schwarzen Haarzunge" kam.

Auch R o n c h e s e und K e r n konnten eine sogenannte Schwarzhhaarzunge beobachten, nachdem sie eine Excoisionsstelle an der Unterlippe mit Aureomycinsalbe behandelt hatten.

Wie B u r n e t t und M i l n e berichten, wurden 8 Patienten und 8 Kontroll-Personen mit Aureomycin behandelt. Die Initialdosis betrug 1 g, die weiteren sechsstündlich verabreichten Dosen je 0,75 g. Die Gesamtdosis betrug 15,75 g. Bei 4 der Kontroll-Personen und bei 3 der Patienten kam es dabei zu einer schweren Stomatitis und Pharyngitis.

M e y l e r konnte bei mehreren, zahlenmäßig nicht erfaßten Patienten nach Aureomycingaben vesiculäre Eruptionen an der Mundschleimhaut, am Gaumen, an der Zunge, an den Lippen, am Pharynx und bevorzugt an der Uvula feststellen, außerdem kam es zu Glossitiden und sogenannten Schwarzhhaarzungen.

W o o d s und Mitarbeiter sahen bei der Behandlung mit Aureomycintabletten in 2 Fällen eine intensive Rötung der Zunge, begleitet von einem Brennen im Pharynx und einer ausgeprägten "Glätte" der Mundschleimhaut.

Bei einem 3. Patienten stellten sich nach Einnahme von Aureomycintabletten und -Kapseln sehr starke Schluckbeschwerden ein. Die Zunge und der Pharynx waren ödematös und gerötet. Bei der Oesophagoskopie zeigte sich außerdem ein Ödem im cricopharyngealen Bereich und ein weißlicher Exsudatfleck, der sich bis zur Jardia ausdehnte. Bei einem weiteren Patienten entwickelte sich nach der gleichen Behandlung ein Ödem am weichen Gaumen und an der Uvula sowie eine akute Rötung des Hypopharynx. Das Ödem am weichen Gaumen und an der Uvula war so stark ausgeprägt, dass eine Tracheotomie erforderlich wurde.

In 3 weiteren Fällen kam es nach Behandlung mit Aureomycin-tabletten zu folgenden Nebenerscheinungen im Bereich der Mundhöhle:

Beim 1. Patienten entwickelte sich eine Glossitis und Pharyngitis.

Der 2. Patient klagte über ein starkes Brennen sowohl im Bereich der Zunge, als auch im Oesophagus und Magen. Die buccale und pharyngeale Schleimhaut war trocken und gerötet. Die Geschmacksempfindung war gestört und außerdem bestand eine starke Dysphagie.

Beim 3. Patienten entwickelte sich eine schwarze Haarzunge. W e g m a n n beschreibt bei 2 Patienten das Auftreten von "Mundsoor": eine orale Soormykose mit großem Ulcus der Zunge und der Unterlippe nach Behandlung mit 56 g Aureomycin und einen ausgedehnten Soorbelag der Zunge und des Rachens nach Verabfolgung von Aureomycin-Lutschtabletten.

Wie R a l s t o n und P a y n e berichten, kam es bei einem 4-jährigen Jungen nach einer Aureomycinbehandlung zu einer Gingivitis mit anschließendem Zahnverlust.

K u t s c h e r und Mitarbeiter beobachteten 100 Personen auf ihre Reaktion nach Aureomycingaben, von denen 27 Personen täglich 4 Tabletten mit je 15 mg Aureomycin-hydrochlorid (und zwar insgesamt 10 Tabletten) verabreicht erhielten, während bei 73 Patienten (44 weibliche, 29 männliche) die gleichen Dosen 4 Tage lang gegeben wurden. Dabei kam es bei 3 Patienten zu "Aphten", bei 4 Patienten zu Pharyngitis, bei 6 Patienten zu einer Trockenheit der Mundhöhle sowie einer Stomatitis, bei 7 Patienten zu einer Glossitis und bei 27 Patienten zu Geschmacksstörungen; außerdem klagten 77 Patienten über gastro-intestinale Störungen.

T o m a s z e w s k i beobachtet 56 Patienten, die sechs-
stündig 2 Kapseln mit je 250 mg Aureomycin erhielten. Die
Höchstosis betrug 68 g, die Durchschnittsdosis 28 g.
In der folgenden von T o m a s z e w s k i zusammengestell-
ten Tabelle I ist die Art und Häufigkeit der bei diesen Pati-
enten beobachteten Mundschleimhautveränderungen den allge-
meinen Nebenwirkungen gegenübergestellt:

Tabelle I.

Nebenwirkungen unter Aureomycinbehandlung bei 56 Patienten
(nach T o m a s z e w s k i):

Allgemeine Nebenerscheinungen:

	Anzahl der Beobachtungen
Blähungen	21
Nausea	12
Rektales Jucken	9
Vaginales Jucken	6
Durchfall	6
Diarrhoe	4
Sodbrennen	3
Kopfschmerzen	3
Erbrechen	2
Scrotal-perianales Jucken	2
Hautveränderungen	1

Art der Nebenerscheinungen
im Mundschleimhautbereich:

Glossitis	31
Trockenheit der Mundhöhle	22
Schmerzhafte und empfindliche Zunge	12
Gerötete Mundschleimhaut	9
Glatte, atrophische Zunge	7
Stomatitis angularis	7
Braunbelegte Zunge	6
Brennende Schmerzen in der Mundhöhle	6
Pharyngitis	4
Geschmacksstörungen	3

Wie aus der vorangehenden Tabelle zu entnehmen ist, kam es bei 3 Patienten zu Geschmacksstörungen, bei 4 Patienten zu Pharyngitis, bei 6 Patienten zu brennenden Schmerzen in der Mundhöhle sowie zu einer braunbelegten Zunge, bei 7 Patienten zu einer glatten atropischen Zunge sowie zu einer Stomatitis angularis, bei 8 Patienten zu einer geröteten Mundschleimhaut, bei 12 Patienten zu einer schmerzhaften und empfindlichen Zunge, bei 22 Patienten zu einer Trockenheit der Mundhöhle und bei 31 Patienten zu einer wunden Zunge.

Zusammengefaßt ergibt sich aus den hier aufgeführten Beobachtungen, dass unter oraler Aureomycinanwendung der Häufigkeit nach folgende Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich im Vordergrund standen: Stomatitiden, Glossitiden, Pharyngitiden sowie Geschmacksstörungen und Störungen der Salivation.

G s e l l und K e s s e l r i n g beobachteten eine 49-jährige Frau, die mit Tetracyclin (2 g/d während 4 Tagen) behandelt wurde. Am 4. Tage stellte sich neben schleimig-blutigen Stühlen eine "ulcerative Stomatitis" ein, bevor es am 13. Tage nach Beginn der Therapie zum Exitus letalis kam.

H a y und M c K e n z i e behandelten 603 Patienten mit Terramycin, dessen Dosierung für Kinder 20 mg pro kg Körpergewicht und für Erwachsene 2 g Terramycin unter gleichzeitigem Zusatz von Vitamin B betrug. Dabei kam es bei 4 Patienten zu einer Pharyngitis, die in einem Falle mit "exsudatabsondernden Herden" im Rachenbereich einherging. Bei 2 Patienten kam es zu einer entzündlichen Rötung der Tonsillen und der Uvula. Bei 7 Patienten trat ein scharlachartiger Ausschlag auf, verbunden mit Exanthenen an der Pharynxschleimhaut.

H o f e r und M c C a s k e y behandelten einen 23-jährigen Patienten mit einer täglichen Dosis von 2 g Terramycin. Darauf entwickelten sich Ulcerationen und nekrotische Herde am Pharynx.

K a t z und Mitarbeiter beobachteten bei mehreren zahlenmäßig nicht erfaßten Patienten nach oralen Terramycingaben neben gastro-intestinale Erscheinungen Stomatitiden und Cheilitiden.

K u t s c h e r und Mitarbeiter behandelten 143 Patienten oral mit Terramycin. Dabei kam es bei 2 Patienten zu einer Cheilitis, bei 4 Patienten zu Trockenheit der Mundhöhle, bei 5 Patienten zu einer Pharyngitis, bei 6 Patienten zu einer Stomatitis sowie Glossitis und bei 8 Patienten zu Geschmacksstörungen.

H a y und M c K e n z i e konnten nach einer lokalen Injektion von Terramycin im Rachenbereich weißliche Ulcerationen mit ödematöser Auftreibung an der Injektionsstelle beobachten, die sich später auf die buccale Schleimhaut und den Gaumen ausdehnten.

Aus den nicht sehr zahlreichen Beobachtungen über Nebenwirkungen der Terramycinbehandlung läßt sich zusammenfassend doch sagen, dass die an der Mundschleimhaut lokalisierten Veränderungen in der Reihenfolge der Häufigkeit vorwiegend Pharyngitiden, Stomatitiden sowie Glossitiden umfassen, während Cheilitiden, Exantheme und Ulcerationen im Bereich des Gaumens und der Uvula nur vereinzelt aufzutreten scheinen.

Chloramphenicol:

Auch bei der oralen Chloramphenicolbehandlung können Nebenerscheinungen im Bereich der Mundschleimhaut beobachtet werden, deren Art und Häufigkeit im Vergleich zu den allgemeinen Nebenwirkungen aus der von T o m a s z e w s k i zusammengestellten und im Folgenden wiedergegebenen Tabelle II zu entnehmen ist:

Tabelle II.

Nebenwirkungen unter Chloramphenicolbehandlung bei 70 Patienten
(nach T o m a s z e w s k i) :

Allgemeine Nebenerscheinungen:

	Anzahl der Beobachtungen
Blähungen	24
Nausea	12
Rektales Jucken	9
Vaginales Jucken	7
Durchfall	4
Kopfschmerzen	4
Erbrechen	3
Diarrhoe	3
Sodbrennen	2
Scrotal-perianales Jucken	1
Hautveränderungen	1

Art der Nebenerscheinungen
im Mundschleimhautbereich:

Glossitis	37
Trockenheit der Mundhöhle	28
Schmerzhaft und empfindliche Zunge	13
Gerötete Mundschleimhaut	12
Glatte, atrophische Zunge	8
Stomatitis angularis	8
Braunbelegte Zunge	7
Brennende Schmerzen in der Mundhöhle	7
Pharyngitis	6
Geschmacksstörungen	6
Blasen auf der Zunge	2

Wie aus der vorangestellten Tabelle hervorgeht, kam es bei 36 Patienten zu einer Glossitis, bei 28 Patienten zu einer Trockenheit in der Mundhöhle, bei 13 Patienten zu einer schmerzhaften und empfindlichen Zunge, bei 12 Patienten zu einer geröteten Mundschleimhaut, bei 8 Patienten zu einer Stomatitis angularis, bei 7 Patienten zu einer braun-belegten Zunge sowie zu brennenden Schmerzen in der Mundhöhle, bei 6 Patienten zu einer Pharyngitis sowie zu Geschmacksstörungen und bei 2 Patienten zu Blasen an der Zunge.

W a l t e r und H e i l m e y e r weisen auf die Möglichkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen bei einer Chloramphenicolbehandlung hin, die als Erytheme, als Glossitiden in meist atrophischer, seltener hypertrophischer Form, als Stomatitiden sowie als Gingivitiden in Erscheinung treten können. Besonders bei Einzelgaben soll es nach diesen Autoren zu Trockenheitsgefühl im Mund sowie zu Störungen der Geschmacksempfindung bei mehreren Patienten, deren Zahl nicht mitgeteilt wird, gekommen sein, während K a s s und Mitarbeiter bei 25 mit Chloramphenicol behandelten Patienten eine Pharyngitis feststellen konnten.

V i v e l l und G e r m e r sahen bei 6 Patienten nach Verabreichung von Chloramphenicol das Auftreten schwerer Soormykosen, die sich auf die gesamte Mundschleimhaut erstreckten, und R o s s i beobachtete ebenfalls nach einer Chloramphenicolbehandlung eine schwere Soormykose im Mundschleimhaut-Bereich mit gleichzeitigem Befall von Oesophagus und Magen.

W o o d s und Mitarbeiter behandelten eine 70-jährige Frau mit einer Initialdosis von 2,75 g und weiteren zweistündlichen Dosen von 0,25 g Chloramphenicol. Die Behandlung mußte wegen des Auftretens einer schweren Stomatitis abgebrochen werden. Gleichzeitig wiesen Wangen- und Zungenschleimhaut eine starke Rötung und einen "quarkähnlichen, exsudativen Belag" auf. Bei einem anderen Patienten sahen die Autoren unter der Behandlung mit Chloramphenicol das Auftreten einer trockenen, fleischigrot entzündeten Zungen- und Pharynxschleimhaut.

Z i n z i u s beobachtete einen Patienten, der 18 Tage lang täglich mit 1,5 g Chloramphenicol behandelt wurde.

Es entwickelte sich eine schwere Stomatitis und Glossitis und außerdem bestanden ulceröse, peilagraähnliche Effloreszenzen im gesamten Hautbereich.

Nach Berichten von K r a k o f f und Mitarbeiter entwickelten sich schon nach zweimaliger Verabfolgung großer Dosen (jeweils 6-12 g) Chloramphenicol in 3 Fällen schwere Glossitiden.

B i c k e l berichtet, dass bei einem Patienten, der sich unter einer Chloramphenicolbehandlung über einen bitteren, metallischen Geschmack im Munde sowie über eine Trockenheit der Mundschleimhaut beklagte, eine diffuse Glossitis, ein brauner Belag auf dem Zungenrücken und aphtöse Ulcerationen an der Mundschleimhaut, außerdem Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen auftraten. Faßt man die in diesem Kapitel angeführten Beobachtungen zusammen, so kann man in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit Glossitiden, Stomatitiden, Pharyngitiden, Schwarzhaarzungen, Geschmacksstörungen und Soormykosen als die unter oraler Chloramphenicolbehandlung im Vordergrund stehenden Nebenerscheinungen im Bereich der Mundschleimhaut anführen.

Streptomycin:

Streptomycin wird in der Regel parenteral verabreicht, doch soll nach W a l t e r und H e i l m e y e r von der intravenösen Verabreichung möglichst Abstand genommen werden, da hierbei allzu oft schwere Nebenerscheinungen wie Blutdruckabfall und Kollapsgefahr auftreten können; ebenso soll die lokale Anwendung in Lösungen oder Puder wegen der erhöhten Sensibilisierungsgefahr (Kontaktdermatiden) vermieden werden.

Die unter einer Streptomycinbehandlung auftretenden Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich entsprechen weitgehend den Reaktionen, die unter einer Penicillinbehandlung beobachtet werden können, wie aus der folgenden Zusammenstellung bisher veröffentlichter Beobachtungen entnommen werden kann:

G r e i t h e r konnte nach Streptomycingaben weißliche Auflagerungen in der Mundhöhle beobachten, die dem "Lichen ruber" außerordentlich ähnlich erschienen.

G o l d f e d e r und W a c k e r behandelten eine 52-jährige Patientin mit täglichen Dosen von 2 g, später mit 1,5 g und 1 g Streptomycin. Unter dieser Behandlung entwickelte sich eine "Stomatitis aphtosa", die sich auf die ganze buccale Schleimhaut bis zur Uvula ausdehnte. Infolge eines Rezidivs wurde die Patientin einige Zeit später erneut mit Streptomycin behandelt, und zwar in einer Dosierung von 1 g pro die. Unter dieser Behandlung kam es diesmal zu Schmerzen im Pharynx und zu einer auffallenden Trockenheit der labialen Schleimhaut.

Bei einer 37-jährigen Patientin stellte C o r e l l i nach einer 50-tägigen Streptomycinbehandlung mit insgesamt 81 g neben Blutungen unter die Haut und Gebärmutter Schleimhaut auch Blutungen unter die Lippenschleimhaut fest.

V i l l a n o und C a r d e n a l sahen bei einem 26-jährigen Patienten, der insgesamt mit 40 g Streptomycin behandelt worden war, entzündliche Veränderungen an der Mundschleimhaut. In einem anderen Falle konnten die Autoren bei einem 27-jährigen Mann nach Behandlung mit insgesamt 40 g Streptomycin eine mit Ulcerationen einhergehende Stomatitis beobachten.

L a m b e r t stellte bei 70 Kindern, die mit Streptomycin behandelt wurden, "Leukoplakien" an der Mundschleimhaut und Erosionen im Bereich der Lippen und der Zunge fest.

R e n o v a n z beobachtete bei mehreren Patienten - deren Zahl vom Autor nicht angegeben wird - unter einer Streptomycinbehandlung das Auftreten von schweren Parodontopathien mit Blutungen und Eiterungen aus den Zahnfleischtaschen im Bereich der Frontzähne.

B e h a m und P e r r konnten bei einem 55-jährigen Patienten nach Behandlung mit täglichen Dosen von 1 g, später 2 g Streptomycin eine intensive Rötung der Mundschleimhaut, der Tonsillen sowie der Schleimhaut der Lippen mit zahlreichen gelblichen Bläschen feststellen. Auf Grund einer Fehldiagnose (unspezifische

Stomatitis und der entsprechend fälschlich angewandten Therapie kam es zum Erodieren und Nekrotisieren der Bläschen. Die gleichen Autoren berichten von 2 weiteren Patienten, bei denen sich nach Streptomycinbehandlung die gleichen Krankheitsbilder einstellten wie bei dem ersten Patienten.

P a l l i s t e r berichtet über einen 25-jährigen Patienten, dem täglich 2 g Streptomycin verabreicht wurden.

Während der Behandlung klagte der Patient über Übelkeit, ein schmerzendes Gefühl im Bereich der Lippen und des Pharynx. Die Lippen waren stark gerötet und auf beiden Seiten der Wangenschleimhaut zeigten sich schmierigbelegte Ulcerationen, die sich auch auf die Gingiva erstreckten und sich rachenwärts bis zur Uvula ausdehnten. Unter hohem Fieber kam der Patient schließlich ad exitum.

Bei einem anderen Patienten wurden täglich Dosen von 2 g Streptomycin verabreicht. Während dieser Behandlung entwickelte sich folgendes Krankheitsbild: Neben ulcerösen Bezirken am Gaumen und den Lippen waren die Zunge, der Gaumen und die Mundschleimhaut nahezu vollständig mit einer eitrigen Membran überzogen und im Bereich der Mundwinkel trat ein "eitriger Ausfluß" auf. Neben diesen Veränderungen im Mundschleimhautbereich kam es außerdem zu einem Ödem der Augenlider sowie zur Eiterbildung im Bindehautsack. Am 26. Tage der Behandlung kam dieser Patient unter hohem Fieber ad exitum.

Am Rande sei hier vermerkt, dass es nicht nur bei der Behandlung mit Streptomycin, sondern auch schon allein durch den dauernden Kontakt mit Streptomycin zu Sensibilisierungsercheinungen kommen kann, wie aus den folgenden zwei Beispielen zu ersehen ist:

So berichtet M a t r a s , dass sich bei einer Krankenschwester, die täglich mit Streptomycinlösungen in Berührung kam, entzündliche Schwellungen an den Augenlidern sowie an den Lippen einstellten. Außerdem entwickelten sich juckende Erytheme an Stirn, Wangen und Kinn.

J a h r m ä r k e r konnte bei 2 Krankenschwestern, die gleichfalls täglich mit Streptomycin in Berührung standen, eine Stomatitis und Rhinitis in dem einen und Rötungen der Nasen und

Mundschleimhaut in dem anderen Falle beobachten.

Zusammenfassend ist zu den hier angeführten Berichten über die im Mundschleimhautbereich auftretenden Nebenerscheinungen der Streptomycinbehandlung zu sagen, dass in erster Linie Stomatitiden, meist begleitet von Ulcerationen und Belägen im Bereich der gesamten Mundschleimhaut sowie Cheilitiden als häufigste Nebenerscheinungen beobachtet wurden.

Actinomycin C:

Wie Bollag und Esselier berichten, wurden 8 Patienten mit Actinomycin C in Form von "Sanamycin" behandelt. Die Injektionsserien wurden stets mit 100 Gamma begonnen und täglich um 50 bzw. 100 Gamma bis zur Maximaldosis von 200 bzw. 400 Gamma gesteigert. Die Gesamtdosen bewegten sich zwischen 4000 und 8650 Gamma. Im direkten Anschluß an die intravenöse Injektion wurden nie Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet. Hingegen kam es bei 3 Patienten, die täglich 200 Gamma erhalten hatten, 2-3 Wochen später zu einer Stomatitis, Gingivitis und Glossitis, begleitet von Übelkeit und Erbrechen.

Schmidt und Mitarbeiter sahen bei Actinomycin C -Behandlung nur äußerst selten Nebenerscheinungen, die dann jedoch bevorzugt an den Schleimhäuten der Mundhöhle, des Oesophagus und des Magens auftraten. Bei 3 von 30 mit Actinomycin C behandelten Patienten konnten die Autoren Mundschleimhautentzündungen beobachten. Bei einem Patienten kam es nach Verabreichung von insgesamt 20 000 Gamma Actinomycin C zu einer plötzlich auftretenden entzündlichen Schwellung der Schleimhaut von Mund und Rachen, begleitet von brennenden Schmerzen im Oesophagus.

Nach Beobachtungen von Greither kam es bei längerer Behandlung mit hohen Dosen von Actinomycin C außer anderen Nebenwirkungen zunächst meist zu Zungenbrennen und Nachlassen des Appetits. Später traten Schwellungen der Zunge, Gingivitiden und schließlich mit Blutungen und schmierigen, teilweise "Candida albicans-haltigen" Belägen einhergehende ulcerierende Stomatitiden auf, die die natürliche Nahrungsaufnahme nicht nur

erschweren, sondern zum Teil unmöglich machen konnten. Die Berichte über Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut bei Actinomycin C -Behandlung sind nicht so zahlreich, dass auf Grund der hier zusammengefaßten Beobachtungen eine Aussage über die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Formen erfolgen könnte. Doch wurden bei der Anwendung dieses Therapeutikums ebenso wie bei den zuvor genannten Antibiotika Stomatitiden, Gingivitiden, Glossitiden sowie Beläge auf der Mundschleimhaut beobachtet

Chlorpromazin:

In der einschlägigen Literatur wird nur in einem Fall darauf hingewiesen, dass die Chlorpromazinbehandlung zu schweren Nebenerscheinungen führte:

T a s k a r berichtet, dass einem Patienten täglich 75 mg, vom 10. Tage ab tgl. 150 mg Chlorpromazin verabreicht wurden. Am 41. Behandlungstage, nach einer Gesamtdosis von 5,475 g, zeigten sich Ulcerationen am Gaumen und an der Zunge, außerdem kam es zu Fieber, Ikterus, Störungen des Blutbildes sowie zu einem maculo-papulösen Exanthem an den Extremitäten. Trotz sofortiger Unterbrechung der Behandlung konnte der letale Ausgang nicht mehr verhindert werden.

Erythromycin:

In den bisher veröffentlichten Beobachtungen über Nebenwirkungen des Erythromycins wird nur von Z i n z i u s darauf hingewiesen, dass es bei einem Patienten nach einer oralen Medikation von 4 x tgl. 0,2 g Erythromycin zu einer ödematösen Stomatitis mit Ulcerationen kam, wenn auch W a l t e r und H e i l m e y e r auf die Möglichkeit zahlreicher Nebenwirkungen wie z.B. reversible Leukopenien bei langdauernden Applikationen sowie Magen- und Darmstörungen bei hohen Einzeldosen hinweisen.

Nebenwirkungen an der Mundschleim-
haut bei Anwendung mehrerer oder
mit anderen Medikamenten kombi-
nierter Antibiotika.

Da eine antibiotische Therapie oft gegen mehrere Erreger (z.B. bei Mischinfektionen) gerichtet sein muß, diese Erreger meist nicht von dem Wirkungsspektrum nur eines Präparates erfaßt werden können und in besonderen Fällen auch noch andere therapeutische Maßnahmen parallel dazu durchgeführt werden müssen, ist es vielfach erforderlich, mehrere Medikamente verschiedener Art gleichzeitig zu applizieren.

Im Folgenden soll daher über Nebenerscheinungen berichtet werden, die bei der Behandlung mit einer Kombination verschiedener oder einzelner Antibiotika mit anderen Präparaten im Bereich der Mundschleimhaut auftraten.

So berichtet D o w n i n g , dass von ihm in einigen Fällen nach einer kombinierten Behandlung mit Aureomycin, Chloramphenicol und Penicillin eine schwarze Haarzunge beobachtet werden konnte.

Die gleiche Beobachtung machte W o l f s o n , nachdem er einen Patienten mit 50 000 E Penicillin und 50 000 E Acrosol-Penicillin behandelt hatte.

W o o d s und Mitarbeiter berichten, dass sich bei einem Patienten nach einer parenteralen Penicillin- und einer oralen Aureomycinbehandlung eine gerötete, leicht ödematöse Mundschleimhaut entwickelte. Die Zungenspitze war gerötet, der übrige Teil der Zunge wies einen haarigen, weißlichen Belag auf. Bei einem anderen Patienten konnten die Autoren nach einer parenteralen Streptomycin- und einer oralen Aureomycin- und Terramycinbehandlung mehrere weißliche, umschriebene, exsudative Herde auf der buccalen Schleimhaut, der Zunge, den Tonsillen und im Pharynx sowie ein ausgeprägtes Zungenödem beobachten. Außerdem wird von den gleichen Autoren noch über drei weitere Beobachtungen berichtet: Bei einem Patienten, bei dem parenteral Streptomycin und Penicillin und oral Aureomycin verabreicht wurden, entwickelten sich weißliche, umschriebene,

erhabene Herde auf der buccalen Schleimhaut und der Zunge. Bei einem anderen Patienten wurden parenteral Streptomycin und Penicillin verabreicht. Es entwickelte sich eine rot-entzündete, mit weißlichen, exsudativen Herden bedeckte Zunge. Die Mundschleimhaut war gerötet und mit teilweise sich ablösenden "Plaques" bedeckt.

Bei einem dritten Patienten wurde parenteral Penicillin und oral Aureomycin verabreicht. Hierbei entwickelte sich eine trockenglatte, fleischig-rote Zunge bei gleichzeitiger Trockenheit und Rötung der oralen und pharyngealen Schleimhaut.

Wie S c h u l t e berichtet, wurde ein 7-jähriger Junge zunächst täglich mit 2 Mill. E Penicillin und gleichzeitig alle 6 Stunden mit 250 mg Aureomycin behandelt. Nach einer Woche wurde nur noch Aureomycin in der zuvor erwähnten Dosierung verabreicht. Unter dieser Behandlung klagte der Patient über eine störende Trockenheit der Zunge und Gingiva, während gleichzeitig die Schleimhaut des Mundes rosa, trocken und leicht ödematös verändert erschien.

Z i n z i u s konnte bei der gleichzeitigen Behandlung mit Penicillin und Streptomycin bei mehreren Patienten, deren Zahl nicht genannt wird, Stomatitiden, Zungenverfärbungen, Ulcerationen im Bereich des Nasen- und Rachenraumes sowie Anal- und Genitalpruritus, Durchfälle, Erbrechen und Übelkeit beobachten.

N e u h a u s e r sah bei einer kombinierten Behandlung mit Penicillin, Terramycin und Aureomycin neben einer Conjunktivitis eine gerötete Zunge mit einem samtartigen Belag.

Nach einer Aureomycin-Streptomycinbehandlung konnten M ü l l e r und V o g t bei einem Patienten eine Stomatitis mit diffuser Schleimhautrötung und kleinen, oberflächlichen Erosionen sowie eine Glossitis beobachten.

S c h r o e d e r konnte bei einer nicht mitgeteilten Anzahl von Kranken, die längere Zeit mit mehreren Antibiotika behandelt worden waren, das Auftreten von Glossitiden, Gingivitiden und Cheilitiden feststellen.

Ferner beobachtete S c h r o e d e r bei einem 48-jährigen Patienten, der 4 Wochen lang mit Penicillin, Streptomycin und Aureomycin behandelt worden war, eine schwere Gingivitis und Glossitis sowie Soorbeläge in der Mundhöhle.

V i v e l l und G e r m e r behandelten ein Kind, dass schon mit einem starken Soorbelag der Mundhöhle eingeliefert wurde, parenteral mit 400 000 E Penicillin und oral mit 400 mg Aureomycin. Im Laufe der Behandlung nahm der Soor stetig zu und führte schließlich zu schmierigen, bräunlichen Belägen, die nach Ablösung geschwürige Veränderungen vor allem im Bereich des harten Gaumens erkennen ließen. Nach zusätzlicher Verabreichung von täglich 400 mg Chloramphenicol entwickelten sich weitere Soorbeläge auf den Tonsillen, Geschwüre am Gaumen und an den Gaumenbögen sowie dicke, korkige Soorpolster im unteren Oesophagus. Durch eine Soorsepsis kam das Kind schließlich ad exitum.

Zu den gleichen Krankheitssymptomen mit letalem Ausgang kam es bei einem Säugling nach parenteraler Behandlung mit 320 000 E Penicillin und 300 mg oral verabreichtem Chloromycetin.

P a n j a und B a n e r j e e berichten über einen Patienten, bei dem sich nach erstmaliger Penicillinbehandlung multiple Blasen an Mund und Lippen zeigten. Auf eine zusätzliche Streptomycinbehandlung hin entwickelten sich bullöse Eruptionen am ganzen Körper. Unter weiterer Penicillin-Behandlung kam es zu Mundschleimhautblutungen und schließlich zum Exitus letalis des Patienten.

W i l k i n s o n und Z i n n e m a n n konnten am 12. Tage nach einer Behandlung mit Penicillin und Sulfathiazol bei einem Patienten ein Ödem des Rachens und der Uvula beobachten.

B r a u n e berichtet über einen 43-jährigen Patienten, der zunächst mit Succinylsulphathiazol, Diodoquin und 300 000 E Penicillin sowie Vitamin B behandelt. 3 Tage später wurden die Penicillindosen auf 800 000 E erhöht, die Medikation der anderen Präparate beibehalten. Danach zeigte sich folgendes Krankheitsbild:

Der Mund sowie der Rachen waren trocken und weiß-graue "Plaques" zeigten sich am Rachen und am hinteren Teil des Epipharynx. Die nicht befallenen Schleimhäute wiesen eine tiefrote, samtartige Farbe auf und waren mit zähem Schleim bedeckt. Der Patient klagte über einen bitteren, metallischen Geschmack sowie über Schmerzen im Pharynx und in der Retrosternalgegend.

W o o d s und Mitarbeiter behandelten einen 38-jährigen Patienten zuerst mit Sulfonamiden, dann mit einer Initialdosis von 500 und anschließend mit einer täglichen Dosis von 250 mg Aureomycin. Nach fünftägiger Behandlung entwickelten sich Hyperplasien des pharyngealen Gewebes und der Tonsillen sowie deutlich ausgeprägte Soorpolster.

Wie S h a p t e r und Mitarbeiter berichten, wurden 2 Kinder im Alter von 14-16 Monaten über längere Zeit mit hohen Dosen mehrerer Antibiotika sowie gleichzeitig mit Sulfonamiden behandelt. Unter dieser Behandlung kam es zu einer Candida albicans-Besiedlung des Pharynx, des Verdauungstraktes, der Harnwege, der oberen Luftwege sowie zu Bildung eines subcutanen "Candida-Abszesses." Daneben bestanden eine Cheilitis, eine Stomatitis vesiculo-ulcerosa, Durchfall und schwere Allgemeinstörungen.

V i v e l l und G e r m e r verabreichten einem Säugling oral Chloromycetin (300 mg), zusätzlich hohe Dosen des Vitamin B-Komplexes und parenteral 30 000 E Penicillin. Unter dieser Behandlung entwickelten sich ausgedehnte Soorpolster sowie geschwürige Veränderungen im Oesophagus.

Bei einem anderen Säugling, der zuvor mit Penicillin behandelt worden war, bestand schon bei der Einlieferung ein deutlicher Soorbelag. Die Autoren behandelten mit Vitamin C und B sowie mit Cedilanid und verabreichten parenteral achtmal täglich 50 000 E Penicillin und 500 mg Streptomycin. Das Kind kam ad exitum und bei der Autopsie fanden sich im Milzausstrichpräparat Soorpilzfäden, in der Mundhöhle, der Rachenhöhle und im Oesophagus ausgedehnte Soorpolster.

L ö h e und T e l l e r sahen nach einer kombinierten Salvarsan- und Penicillinbehandlung bei einem Patienten Petechien im Gesicht, an der Mundschleimhaut und im Rachen.

Bei einem Patienten von R e n o v a n z , der INH und Streptomycin erhielt, trat unter der Behandlung eine ulcerierende Gingivitis auf. Bei einem anderen Patienten wurde eine Behandlung mit INH, Streptomycin, Terramycin, Erythromycin und Folio-mycin B vorgenommen. Dabei kam es zu einer Gingivitis und Stomatitis mit zahlreichen weißlich-belegten Ulcera. Gleichzeitig klagte der Patient über quälende Schmerzen in der Mundhöhle. Ein 3. Patient wurde mit PAS, INH und Streptomycin behandelt. Im Laufe der Behandlung entwickelten sich folgende Veränderungen: Im Bereich der vorderen unteren Schneidezähne war die Gingiva dunkelrot verfärbt, geschwollen und von den Zahnhälsen abgelöst. Im Bereich der Prämolaren des linken Unterkiefers zeigten sich gelblich-weiß belegte Ulcera und fistelnde Eiter-taschen. Bei einem 4. Patienten konnte unter der Behandlung mit INH, PAS, Streptomycin und Mycipen folgender Befund erhoben werden: Die Schleimhaut des weichen Gaumens und der Zunge löste sich an arkadenförmig umschriebenen Stellen ab. Es bestand eine diffuse Stomatitis, Gingivitis und Glossitis.

In diesem Zusammenhang soll über eine eigene Beobachtung an der Würzburger-Universitäts-Klinik für Zahn - Mund- und Kieferkrankheiten berichtet werden:

Bei einem 31-jährigen Patienten (Br.E.) kam es nach der Extraktion des 3. Molaren im linken Unterkiefer zu einer Infektion der Alveole. Die Behandlung erfolgte mit Penicillinpuder, Orthoformpuder und Aureomycinkegel. Auf diese Behandlung hin klagte der Patient über brennende Schmerzen im Bereich der Mundwinkel und der linken Zungenunterseite sowie über sehr starken Speichelfluß. In den Mundwinkeln waren mehrere kleine, weißlich-gelbe Bläschen zu sehen. Die Zunge zeigte einen bräunlich-grünen Belag. Die Uvula war stark gerötet und zeigte linksseitig mehrere kleine Ulcerationen. Der Pharynx war ebenfalls stark gerötet, während die buccale Schleimhaut auch gegenüber der Extraktionsstelle keinen patho-

logische Befunde aufwies. Nach ungefähr 14 Tagen gingen die Veränderungen ohne weitere Behandlung vollständig zurück. -

An sich wird schon bei der Verabreichung jedes einzelnen Antibiotikums eine kombinierte Medikation vorgenommen, nämlich durch die stets vorhandene Kombination des Antibiotikums mit seinen Trägersubstanzen.

Ob die bei der Verabreichung von Antibiotika aufgetretenen Nebenwirkungen auf das Antibiotikum, die Trägersubstanzen oder auf die mit ihnen kombinierten Medikamente zurückzuführen sind, war aus den zur Verfügung stehenden Angaben nicht zu entnehmen.

Allein K u t s c h e r und Mitarb. haben bei der Behandlung mit Aureomycin, Penicillin und Terramycin eine Überprüfung der jeweiligen Trägersubstanzen durch Verabreichung sowohl des Antibiotikums mit seiner Trägersubstanz als auch der Trägersubstanzen allein bei einander gegenübergestellten Kontrollpersonen durchgeführt und die Ergebnisse in einer im Folgenden wiedergegebenen Tabelle zusammengestellt:

Tabelle III.

Bei oralen Gaben von Aureomycin, Penicillin und Terramycin zusammen mit ihren Trägersubstanzen (A) und bei Verabreichung der jeweiligen Trägersubstanzen allein (B) aufgetretene Nebenerscheinungen (nach K u t s c h e r und Mitarb.):

Art der Neben- erscheinungen:	Aureomycin		Penicillin		Terramycin		Prozentanteil an der Gesamt- zahl der beo- bachteten Ne- benerschei- nungen.
	A	B	A	B	A	B	
Störungen der Geschmacksempfin- dung:	27	3	25	3	8	3	13,4 %
Glossitiden:	7	-	7	-	6	-	4,5 %
Stomatitiden:	6	-	5	-	6	-	3,8 %
Verringerung der Salivation:	6	-	4	-	4	-	3,1 %
Pharyngitiden:	4	-	2	-	5	-	2,5 %
Aphtöse Verände- rungen im Bereich der Mundschleim- haut:	3	-	-	-	-	-	0,9 %
Cheilitiden:	-	-	-	-	2	-	0,4 %
Sonstige Nebener- scheinungen:	84	12	58	7	172	23	71,4 %

Die in der vorangehenden Gegenüberstellung aus Übersichts-
gründen unter dem Sammelbegriff " Sonstige Nebenerscheinungen"
zusammengefaßte Beobachtungen sind in der von K u t s c h e r
und Mitarb. aufgestellten Original-Tabelle weiter aufgegliedert
und umfassen Diarrhöen, Obstipationen, abdominale Schmerzen., Fla-
tulenzen, Kopfschmerzen, Schwindelzustände, Nausea, Erbrechen, Pruri-
tus ani und Gliederschmerzen, wobei Diarrhöen und Nausea mit
14,3 % bzw. 17,2 % den höchsten Anteil unter diesen Nebenerschei-
nungen darstellen.

Gleichzeitig wird auch in der Original-Tabelle der jeweilige Stärkegrad der Nebenerscheinungen - aufgeteilt in drei Stufen - zahlenmäßig berücksichtigt, doch wurde in der vorliegenden Wiedergabe ebenfalls aus Gründen der Übersichtlichkeit darauf verzichtet.

Aus der hier zusammengefaßten Darstellung geht eindeutig hervor, daß in bestimmten Fällen allein die jeweiligen Trägersubstanzen zu Nebenerscheinungen geführt haben, doch wurde der überwiegende Teil dieser Nebenerscheinungen - von der Gesamtzahl über 1/4 an der Mundschleimhaut - durch Antibiotikum und Trägersubstanz hervorgerufen. Ob aber die K o m b i n a t i o n des Antibiotikums mit seiner Trägersubstanz oder das Antibiotikum allein für die vermehrte Anzahl der Nebenerscheinungen verantwortlich zu machen ist, könnte nur nach einer gleichzeitigen Testung des Antibiotikums ohne Trägersubstanz beantwortet werden.

Auf Grund der zahlreichen Krankheitsbilder, bei denen therapeutisch außer Antibiotika gleichzeitig auch noch andere Medikamente ihre Anwendung finden, ist es möglich, daß die Zahl der dadurch bedingten Nebenerscheinungen unter Umständen wesentlich höher liegt, als aus den bisher vorliegenden Berichten der Literatur zu entnehmen ist, vor allem da viele dieser Nebenwirkungen - besonders im Bereich der Mundschleimhaut - nicht beachtet oder nicht als solche erkannt worden sein dürften.

Auswertung und Diskussion der klinischen Beobachtungen.

Nach den in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Beobachtungen darf das Auftreten von Mundschleimhautveränderungen als Folge einer antibiotischen Therapie wohl keinesfalls als Rarität angesprochen werden, wenn es auch bedauerlicherweise nicht möglich ist, die Häufigkeit dieser Nebenerscheinungen in eindeutigen Prozentzahlen, bezogen auf die Anzahl der Behandelten bzw. die Zahl der insgesamt aufgetretenen Nebenwirkungen, zu erfassen.

So sind die in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßten 494 Beobachtungen von antibiotischen Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich in der Regel nur Einzelbeschreibungen besonderer Erscheinungsformen ohne gleichzeitige Angabe einer Gesamtzahl der mit dem jeweiligen Antibiotikum Behandelten oder der insgesamt beobachteten allgemeinen Nebenerscheinungen. Nur aus einzelnen Mitteilungen (Hansel, Marchionini und Götz, Cross sowie Tomaszewski) ist zu entnehmen, daß die im Mundschleimhautbereich lokalisierten Veränderungen etwa 20 - 40 % der insgesamt beobachteten Nebenerscheinungen betrug, woraus jedoch ebenfalls nicht hervorgeht, wie hoch der Prozentsatz der Behandelten war, bei denen überhaupt Nebenerscheinungen beobachtet wurden.

Allein aus einer Zusammenstellung von Kutschner und Mitarb., die jeweils einer bestimmten Anzahl von Probanden verschiedene Antibiotika verabreichten, könnte möglicherweise geschlossen werden, wie außerordentlich hoch der Anteil derjenigen Behandelten sein kann, bei dem es unter antibiotischer Therapie zu Nebenerscheinungen kommt:

Tabelle IV.

Verabreichtes Antibiotikum:	Aureomycin	Penicillin	Terramycin
Anzahl der Behandelten: (insgesamt)	100	100	143
Zahl der Behandelten bei denen Nebenerscheinungen auftraten:	51	38	76

Setzt man voraus, daß die von K u t s c h e r und Mitarb. unter nahezu exakten Versuchsbedingungen durchgeführten Beobachtungen auch auf ein größeres Krankengut übertragbar sind, so würde der von den gleichen Autoren mit etwa 29 % ermittelte Anteil der Mundschleimhautveränderungen an der Gesamtzahl antibiotischer Nebenwirkungen bedeuten, daß wenigstens bei 10 - 15 % aller antibiotisch Behandelten Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich zu erwarten wären.

Die teilweise höher oder niedriger angegebenen Zahlen über die Häufigkeit antibiotischer Nebenwirkungen - vor allem im Mundschleimhautbereich - dürften einerseits darauf zurückzuführen sein, daß zahlreiche Veränderungen zwar unter einer antibiotischen Therapie auftraten, nicht aber durch diese Therapie verursacht waren und nur auf Grund des zeitlichen Zusammenfalls ihrer Beobachtung mit den gerade durchgeführten Maßnahmen als deren Nebenwirkungen fehlgedeutet wurden. Andererseits ist anzunehmen, daß zahlreiche antibiotische Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich nicht zur Kenntnis der Untersucher gelangten, da sie von den Patienten nicht als störend und damit nicht als behandlungswert empfunden oder aber auch nicht als antibiotische Nebenwirkungen erkannt wurden.

Faßt man die bei den einzelnen Antibiotika beobachteten und in der vorliegenden Literatur veröffentlichten Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich zahlenmäßig zusammen, so ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

Tabelle V.

Art des Antibiotikums:	Anzahl der Beobachtungen:
Penicillin	77
Aureomycin	131
Achromycin	1
Terramycin	85
Chloramphenicol	85
Streptomycin	11
Actinomycin C	11
Chlorpromacin	1
Erythromycin	1
Antibiotika-Kombinationen	101

Aus den in der vorangegangenen Tabelle einander gegenübergestellten Zahlen der bei den einzelnen Antibiotika beobachteten Nebenerscheinungen können jedoch nur sehr begrenzte Schlüsse hinsichtlich der durch ein bestimmtes Antibiotikum bedingten Häufigkeit gezogen werden. Es ist zwar auffällig, daß über Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich am häufigsten bei den oral verabreichten Antibiotika berichtet wurde, doch fehlen auch hier die für eine Bewertung unerläßlichen Bezugswahlen, aus denen zu entnehmen wäre, in welchem Verhältnis die beobachteten Mundschleimhautveränderungen zur Gesamtzahl der mit dem jeweiligen Antibiotikum Behandelten stehen.

Ebenso sind die Angaben über Geschlecht und Alter der Befallenen nur sehr lückenhaft, so daß aus den wenigen zur Verfügung stehenden Zahlen kaum auf eine Bevorzugung z.B. bestimmter Altersgruppen geschlossen werden darf. Lediglich aus 12 Altersangaben bei den durch Penicillin hervorgerufenen Nebenerscheinungen ergibt sich eine Bevorzugung des 5. - 6. Lebensjahrezehnts, während aus den 6 Altersangaben bei den durch Streptomycin verursachten Nebenerscheinungen keine Bevorzugung bestimmter Lebensalter abzuleiten möglich ist. Allein aus den allgemeinen zusammenfassenden, jedoch keine konkreten Zahlen enthaltenden Literaturhinweisen ist zu entnehmen, daß Nebenerscheinungen antibiotischer Therapeutika vorzugsweise bei alten oder noch im Säuglingsalter befindlichen Patienten in besonderem Maße zu beobachten sein sollen.

Auf Grund der ebenfalls nur bei 25 von 494 Beobachtungen erfolgten Geschlechtsangabe ist - allerdings wegen der geringen Zahl (18 männlich, 7 weiblich) nur mit größter Zurückhaltung - eine mögliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts in Betracht zu ziehen; es bleibt jedoch weiterhin die Frage offen, ob entsprechend durchgeführte genauere Beobachtungen nicht unter Umständen eine durchaus denkbare Disposition des weiblichen Geschlechts für antibiotisch bedingte Mundschleimhautveränderungen zu Tage treten lassen würden.

Das Häufigkeitsverhältnis der einzelnen Erscheinungsformen im Mundschleimhautbereich als Ausdruck antibiotischer Nebenwirkungen ist aus der folgenden Tabelle VI ersichtlich:

Tabelle VI.

Verabreichtes Antibiotikum: Penic. Aureo. Achrom. Terram. Chloram. Strept. Actin. C Chlorpr. Erythr. Kombin.

Gesamtzahl der beobachteten Nebenerscheinungen:	77	131	1	85	85	11	11	1	1	101
Davon waren:										
Stomatitiden und weniger ähnliche, jedoch ausgeprägte Mundschleimhautentzündungen:	28	52	1	6	10	8	6	1	1	12
Glossitiden:	17	30	-	6	7	-	3	-	-	5
Störungen der Geschmacksempfindung:	51	31	-	-	7	2	1	-	-	4
Pharyngitiden und Laryngitiden, einschließlich Schluckbeschwerden:	13	25	-	13	8	-	-	-	-	1
Beläge der Mundschleimhaut und der Zunge einschließlich der sogenannten Schwarzhaarzunge:	23	13	-	-	2	4	-	-	-	4
Störungen der Salivation:	10	28	-	-	28	1	-	-	-	3
Entzündliche Veränderungen der Lippen:	4	1	-	2	-	5	-	-	-	3
Bullöse bzw. erosive oder ulceröse Veränderungen des Gaumens, der Uvula sowie der Zunge:	7	3	-	4	4	6	-	2	-	9
Durch Candidiasis bedingte Mundschleimhautveränderungen:	-	2	-	-	2	-	-	-	-	81

Aus dieser zahlenmäßigen Gegenüberstellung der jeweils beobachteten Erscheinungsformen geht hervor, daß bei allen antibiotischen Mitteln Stomatitiden, Glossitiden und Störungen der Geschmacksempfindung die weitaus häufigsten Formen darstellen, während Pharyngitiden und Störungen der Salivation sowie Beläge der Mund- und Zungenschleimhaut - einschließlich der sogenannten Schwarzhaarzunge und der durch eine Candidasis bedingten Veränderungen - erst an zweiter Stelle zu nennen sind. Andere Formen wie entzündliche Veränderungen der Lippen, sowie erosive bzw. ulceröse Veränderungen des Gaumens, der Uvula, der Tonsillen und der Zunge sind wesentlich weniger beobachtet worden.

Eine zwar nicht an erster Stelle stehende, jedoch einen nicht unbedeutenden Anteil darstellende antibiotische Nebenerscheinung im Mundschleimhautbereich scheinen die durch Candidasis bedingten Veränderungen zu sein, die bei 81 antibiotisch Behandelten (4 Erwachsene, 77 Säuglinge) beobachtet wurden und insbesondere dadurch Bedeutung erfahren, daß sie zu den klinisch schwersten und nicht vereinzelt letal endenden Formen antibiotischer Nebenwirkungen zählen.

In diesem Zusammenhang ist jedoch die Frage aufzuwerfen, ob - abgesehen von besonders schweren Formen der Candidasis - ein unter sehr ausgeprägten antibiotischen Nebenerscheinungen eintretender letaler Ausgang als direkte Folge dieser antibiotischen Nebenwirkung bewertet werden darf. Zwar können Veränderungen - besonders im Mundschleimhautbereich - zur Erschwerung der Nahrungsaufnahme und damit zu weiterem Kräfteverfall an sich schon geschwächter Patienten führen, doch besteht andererseits durchaus die Möglichkeit, daß diese letalen Ausgänge nicht durch, sondern auf Grund anderer pathologischer Abläufe nur unter oder trotz antibiotischer Behandlung eintraten.

Differentialdiagnostisch können die Nebenerscheinungen antibiotischer Therapie im Bereich der Mundschleimhaut oft große Schwierigkeiten bereiten, da die Ähnlichkeit bzw. Gleichheit mit anderen klinischen Erscheinungsbildern vielfach nicht an die vorliegenden Zusammenhänge denken läßt. So wurde bei dem von Beham und Perr beobachteten Patienten eine unter Streptomycinbehandlung aufgetretene Stomatitis nicht als

antibiotische Nebenwirkung erkannt und das Antibiotikum weiterhin zugeführt. Andererseits ist jedoch zu berücksichtigen, daß blasenbildende Veränderungen im Mundschleimhautbereich als Nebenerscheinungen einer antibiotischen Therapie in den in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Beobachtungen nur äußerst selten genannt sind und daher bei ihrem Auftreten unter der Verabreichung von Antibiotika die Möglichkeit einer Nebenwirkung erst nach eingehender cytologischer bzw. histologischer Untersuchung in Betracht gezogen werden sollte.

Berücksichtigt man schließlich den in den hier zusammengefaßten Beobachtungen angegebenen Zeitpunkt, zu dem die beschriebenen Nebenerscheinungen auftraten, so ergibt sich, daß die Mehrzahl der Mundschleimhautveränderungen nicht erst nach, sondern noch unter der antibiotischen Behandlung und vielfach schon nach einer nur geringen Dosierung festgestellt wurden. Es liegt daher nahe, diese Veränderungen als Folge einer eventuell vorangegangenen Sensibilisierung und einer nun mehr gegenüber diesem Antibiotikum bestehenden Überempfindlichkeit anzusehen. Für diese Deutung fehlen jedoch bei allen Mitteilungen die allein als Beweis zu wertenden Hinweise: Es wird weder über den raschen Rückgang der Erscheinungen nach Absetzen des jeweiligen Antibiotikums noch über die Ergebnisse epi- oder int acutanter Testungen bzw. eventueller Expositionsversuche berichtet, noch finden sich eindeutige anamnestische Angaben über die Möglichkeit einer vorangegangenen Sensibilisierung durch das nunmehr verabreichte Antibiotikum, mit Ausnahme zweier Mitteilungen von F e i n b e r g und Mitarb. sowie von F r i e d l ä n d e r und Mitarb. . Auf Grund des weitverbreiteten, ärztlich vielfach nicht zu kontrollierenden Ge- oder wohl besser Misbrauchs zahlreicher Antibiotika dürfte jedoch die zuletzt geforderte anamnestische Vorbedingung in vielen Fällen als erfüllt anzusehen sein.

Berücksichtigt man andererseits die vorwiegend genannten klinischen Erscheinungsbilder antibiotischer Nebenwirkungen im Mundschleimhautbereich, bei denen immer wieder auf das gleichzeitige Vorliegen weißlicher, mehr oder weniger festhaftender, zusammenhängender Beläge hingewiesen wird, so wären

trotz des nur bei wenigen Beobachtungen geführten bakteriologischen bzw. mykologischen Nachweises - als Ursache der Nebenwirkungen in vielen Fällen durch die antibiotische Behandlung bedingte Virulenzsteigerungen resistenter Bakterien bzw. schon vor der Behandlung vorhandener Pilzarten anzunehmen.

Ob die in ihren Ursachen nicht zu klärenden Nebenerscheinungen auf eine toxische Wirkung des verabreichten Antibiotikums zurückgeführt werden können, ist auf Grund der zur Verfügung stehenden, vielfach nur beiläufigen Angaben nicht eindeutig zu entscheiden, doch dürfte das immer wieder zutage tretende Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Höhe der angewandten Dosierung und dem Zeitpunkt des Auftretens sowie der Schwere der Veränderungen gegen eine toxische Wirkung sprechen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach einem Überblick über die bisherigen Veröffentlichungen zur Aetiologie und Pathogenese sowie zur allgemeinen Symptomatologie der antibiotischen Nebenwirkungen wurden in der vorliegenden Arbeit insgesamt 494 in der in- und ausländischen Literatur mitgeteilte Beobachtungen antibiotischer Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich zusammengestellt.

Bei der Auswertung dieser Beobachtungen ergab sich, daß Stomatitiden, Glossitiden und Störungen der Geschmacksempfindung die weitaus häufigsten Formen antibiotischer Nebenwirkung im Bereich der Mundschleimhaut darstellen, während Pharyngitiden, Störungen der Salivation sowie Beläge der Mund- und Zungenschleimhaut - einschließlich der sogenannten Schwarzhaarzunge und der durch eine Candidasis bedingten Veränderungen - erst an zweiter Stelle zu nennen sind. Bullöse, erosive oder ulceröse Mundschleimhautveränderungen sowie Cheilitiden wurden dagegen in einem weitaus geringeren Umfang beobachtet.

Sollten die nur von wenigen Autoren angegebenen Bezugswahlen der insgesamt Behandelten, des Anteils der dabei aufgetretenen Nebenerscheinungen und deren Häufigkeit im Mundschleimhautbereich auf ein größeres Krankengut übertragbar sein, so wäre bei etwa 10 - 15 % aller antibiotisch Behandelten mit dem Auftreten von meist sehr unangenehmen, z.T. aber auch bedrohlichen Nebenerscheinungen im Bereich der Mundschleimhaut zu rechnen. Eine Bevorzugung des männlichen oder weiblichen Geschlechts läßt sich aus den vorliegenden Beobachtungen nicht ableiten, doch scheint auf Grund der - allerdings nicht von allen Autoren vorgenommenen - Altersangaben ein besonders häufiges Auftreten antibiotischer Nebenerscheinungen im Mundschleimhautbereich vor allem bei alten (ab 5. Lebensjahrzehnt) wie auch bei im Säuglingsalter befindlichen Patienten vorzuliegen.

Aus den in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßten Beobachtungen ergab sich ferner, daß vorwiegend die oral verabreichten Antibiotika sowie die kombinierten Antibiotikagaben zu Neben-

erscheinungen im Mundschleimhautbereich führten. Wieweit jedoch Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukte der jeweiligen Antibiotika, damit verbundene toxische Wirkungen, Störungen der physiologischen Flora mit daraus resultierenden Hypo- und Avitaminosen, eine Virulenzsteigerung anderer Erreger sowie individuelle Überempfindlichkeitsreaktionen nach vorangegangener Sensibilisierung ursächlich bzw. pathogenetisch für das Auftreten der Mundschleimhautveränderungen in Betracht zu ziehen sind, konnte infolge der in den meisten Fällen nur unzureichenden Angaben nicht eindeutig erfaßt werden.

Auf Grund der meist nur geringen subjektiven Beschwerden, der vielfach ohne ärztliche Kontrolle erfolgenden Anwendung antibiotischer Therapeutika sowie der in einigen Fällen bestehenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten muß angenommen werden, daß ein Teil der im Mundschleimhautbereich lokalisierten antibiotischen Nebenerscheinungen überhaupt nicht zur Kenntnis eines Arztes oder Zahnarztes gelangt, bei zufälliger Entdeckung vielfach nicht als Folge einer antibiotischen Therapie erkannt wird und daher in zahlreichen Mitteilungen nicht berücksichtigt ist.

Am Schluß der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. S c h u e r m a n n vielmals für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates danken.

Außerdem bin ich Herrn Dr. K. G r e g o r c z y k für seine wertvollen Hinweise bei der Bearbeitung des mir gestellten Themas zu besonderem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

- Adelkamp A. : Schwere hyperergische Gefäßreaktionen nach Penicillin- - Kongr. Zentr.f.d.ges.Inn.Med.u.Grenzgeb. 156:300 (1955).
- Albertson H.A. u. zit. n. Vonderbank H. - Antibiot. Ann 599 (1954/55)
H.H. Trout :
- Alexander H.L. : Reactions with Drug Therapy. - W.B. Saunders Company Philadelphia-London (1955).
- Altmann H. u. Klinische Erfahrungen mit der Penicillin-
A. Huf : Behandlung der Gonorrhöe. - D.M.W. 71:178 (1946).
- Babich R. u. zit. n. Oppenheim M. und G. Meyer. Granulo- und
L. Spangaro : Thrombocytopenie infolge Streptomycin-Behandlung. - Schwz. Med. Wschr. 79:1187-1190 (1949).
- Bastedo W.A. : Pharmacology Therapeutics and Prescription Writing. - W.B. Saunders Company Philadelphia-London (1945).
- Baumgärtel T. : zit. n. Vonderbank H. - Zahn. D. Klin. Wschr. 26:646 (1951).
- Beham H. und Stomatitis due to Streptomycin. - J. Amer. Med. Assoc. 138:495 f. (1948).
H. Ferr :
- Bernhard R. und zit. n. Oppenheim M. u. G. Meyer. - Rev. Tbc. (Fr.)
L. Lotte : 12:165 (1948).
- Bedford O. : zit. n. Alexander, H.L. . Reactions with Drug Therapy. - W.B. Saunders Company Philadelphia-London (1955).
- Bickel G. : La chloromycetine et l'aureomycine. Indications cliniques et emploi thérapeutique. - Praxis. Nr. 12:235-245 (1950).
- Binkley F. und zit. n. Graul E.H. und R. Menzel: Die Penicillin-unverträglichkeit als Sensibilisierungsproblem. -
R. Brockmole. : Hautarzt 2:55-62 (1951).
- Blaich W. und zit. n. Schittko H. - Arch. f. Derm. 188:676-682
F. Ehring : (1950).
- Block F.B. : zit. n. Schuppli R. - Amer. J. Med. Sci. 220:683 (1950).
- Blum J.E. : Stomatopharyngitis nach antibiotischer Therapie. - Schwz. Med. Wschr. 84:1197-1202 (1954).

- Boger W. H.; W.B. Sherman, I.W. Schiller S. K. Siegel und B. Rose. : Allergic Reactions to Penicillin. - J. of Allergy 24:383-404 (1953).
- Bollag W. und A.F. Essellier : Erfahrungen mit Actinomycin C. - Schwz. Med. Wschr. 84:1174 f. (1954).
- Brown C. u. Mitarb. : zit. n. Blum J.E. - J. Amer. Med. Assoc. 152:26 (1953).
- Browne S.G. : Moniliasis following Antibiotic Therapy. - Lancet 393 - 395 (1954).
- Burnett J.B. und J. Milne : Aureomycin in the Treatment of Infectious Mononucleosis. - New Engl. J. of Med. 245:495 f. (1951).
- di Caprio I.N. u. L.A. Rantz : zit. n. Blum J.E. - Arch. intern. Med. 86:649 (1950).
- CheYmol J. : Accidents lies a la medication antibiotique. - Arzneimittelforschung Jg. 5 1-9 (1955).
- Chieffi G. und E.V. Digilio : Su due casi di glossite da trattamento penicillinico parenterale. - Kongr. Zentr. f.d. Inn. Med. u. Grenzgeb. 148:11 (1954).
- Corelli F. : zit. n. Oppenheim M. u. G. Meyer. - Policlinico 13. Okt. 1947. zit. i. Benhamou.
- Cormia L. : zit. n. Schittko H. - J. invest. Derm. 8:395 (1947).
- Cormia F.E. und G.H. Lewis : Experimental aspects of Penicillin sensitisation with special reference to conjoint sensitisation to superficial Jungous disease. - I. invest Derm. 7:375 (1947).
- Crawford G.M. : zit. n. Grimmer. - New Engl. J. Med. 43:916 (1950).
- Cross W.G. : Oral Reactions to Penicillin. - Brit. Med. J. 171-173 (1949).
- Davis H. Anderson und K. Landy : zit. n. Oppenheim M. und G. Meyer. - Ann. West. Med. a. Surg. 2:24 (1948).
- Dearing W.H. und H.F. Needham : zit. n. Blum J.E. - Proc. Mayo. Clin. 26:49 (1951).
- Dennig H. und H. Hangleiter : Sulfonamide, Penicillin, Streptomycin in der inneren Medizin. - K.F. Haug. Berlin-Saulgau (1949).
- Di Raimondo F., D. Angarano, N. Mannino und L. Trinchese : zit. n. Vonderbank H. - Intern. Zschr. Vitaminforsch. 24:294 (1952).

- Downing J.G. : Black tongue as a result of antibiotic therapy. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 76:350 (1951).
- Fanconi G. und W. Löffler : Streptomycin und Tuberkulose. - Benno Schwabe u. Co. Basel (1948).
- Farrington R.F. u. Mitarb. : zit. n. Franconi G. und W. Löffler. - J. amer. med. Assoc. 139:679 (1949).
- Feinberg S. M. : Anafilaxia por penicillina, reacciones fatales y no fatales. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 87:210 (1954).
- A.R. Feinberg u. C.F. Moran. :
- Feinberg R. zit. n. Schittko H. - I invest. Derm. 7:375 (1946).
- Rostenberg C. u. F. Welch :
- Felder S.L. und L. Felder. : Unusual reaction to penicillin. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 76:224 (1951).
- Finnland M. Efficacy and Toxicity of Terramycin and Aureo-
M.E. Grigsby u. mycin. - Amer. Med. Assoc. Arch. of Int. Med.
Th. Haight. : 93:23-43 (1954).
- Fleming A. : zit. n. Blum J.E. - Stomatopharyngitis nach anti-
biotischer Med. Wschr. 84:1197-1202.
- Foelsch K. : zit. n. Römer K.H. - Nebenwirkungen des Penicillins
Ref. Med. Klin. 41:520 (1946).
- Fowler E.P. und J. Amer. Med. Assoc. 133:87 (1947).
E. Seligman : zit. n. Fanconi G. und W. Löffler.
- Freudenberg H. : zit. n. Schäfer F. - Ann. paediatr. 174:912 (1950).
- Friedlaender S.R. Contact Dermatitis from Penicillin. - Arch of
R. Watrous u. S.M. Dermat. and Syph. 54:517 (1946).
Feinberg :
- Gavaller S. : zit. n. Schürmann R. - Über Soormykosen nach anti-
biotischer Behandlung. - Ärztl. Wschr. 8:721 (1953)
- Goldfelder A. u. La stomatite streptomycinique. - Schwz. Med.
Th. Wacker. : Wschr. 79:1190 (1949).
- Goldmann L. und J. Farrington. : zit. n. Blum J.E. - Arch. of Derm. a. Syph.
(Chicago) 57:399 (1948).
- Goldmann L. : Cheilititis From Lokal Use of Penicillin Solutions
in Mouth. - Arch. of Derm. and Syph. 53:133 (1946).
- Goodhill R. und K. Henneberg : zit. n. Franconi G. und W. Löffler. - Strepto-
mycin und Tuberkulose. Benno Schwabe und Co.
Basel (1948).

- Gottschalk u. Weiss : zit. n. Marchionini und Götz. - Arch. of Dermat. 56:365 (1946).
- Grasset E. und C. Fleury. : zit. n. Blum J.E. - Praxis 42:283 (1953).
- Graul E.H. und R. Menzel : Die Penicillinunverträglichkeit als Sensibilisierungsproblem. - Hautarzt 55-62 (1951).
- Graves W.M. C.V. Carpenter und R.W. Unangst : zit. n. Blum J.E. - Arch. of Derm. a. Syok. (Chicago), 50:6 (1944).
- Greither A. : Dermatologier der Mundhöhle und der Mundumgebung. - G. Thieme Stuttgart. (1955).
- Grimmer H. : Nebenwirkungen bei der Luesbehandlung mit Penicillin. - Zentr. f. Haut u. Geschl. 9:374-379 (1950).
- Gsell O. und F. Kesselring : Zit. n. Vonderbank H. - Schwz. Med. Wschr. 85:721 Dtsch.Med.Wschr. 80:1218 (1955). (1955)
- Hagermann G. : zit. n. Schittko H. - Acta Dermato-Venerol 259 (1950).
- Hahn F.E. und H. Seeliger Marx F. und J.R. Scholz : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin u. Achromycin. Editio Cantor. Aulendorf (1956).
- Hallet H.H. : Evaluation of penicillin in topicaltherapy. - J. Med. 47:2316 (1947).
- Halswell R.E. und J.F. Wilkinson. : Allergie reactions to parenteral penicillin. - Lancet 309 (1946).
- Hansel Fr. K. : Penicillin sensitivity. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 76:146 (1951).
- Harris H.J. : Aureomycin and chloromycetin in Brucellosis. - J. Amer. Med. Assoc. 142:161-165 (1950).
- Hay P. und P. Mc. Kenzie: Side -effects of Oxytetracycline Therapy. - Lancet 266:945 (1954).
- Hesse W. : zit. n. Vonderbank H. - Therapiewoche. 3:494 (1952/53).
- Hoede F. Bayer M. und B. Ebbinghaus : Ergebnisse der Tripperbehandlung mit Penicillin. - Med. Klin. 41:443 (1946).
- Hofer J.W. und Gr. M. Mc. Caskey : Infections occuring during Antimicrobial Therapy. - Amer. Med. Assoc. of Int.Med. 93:44-52 (1954).

- Honerla H.G. : Bedrohliche Aureomycinnebenwirkungen. - Arch. f. Kinderheilk. 150:62-67 (1955).
- Jahrmärker H. : Über Desensibilisierung und Streptomycin-Allergie des Pflegepersonals. - Ärztl. Wschr. 10:873-876 (1955).
- Jeffrey F. zit. n. Römer K.H. - Brit. Med. J. 4345:1
M. Scott und (1944).
A. Thompson :
- John O. : zit. n. Vonderbank H. - Medizinische 1648 (1954).
- Johnston T.G. u. Severe serum sickness reaction with cyanosis
A. G. Cazort : following terramycin. - Zentr. Bl. f. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. 150:12 (1954).
- Karnaky K.J. : zit. n. Blum. - med. J. 39:731 (1946).
- Kass E.H. und Clinical Evaluation of Aureomycin and Chloramphenicol in Herpes zoster. - New Engl. J. of Med. 246:167-172 (1952).
R.R. Aycock u.
M. Finland :
- Katz S.G. A study of illness in a group of Cleveland
F. Badger, families. - Kongr. Zentr. Bl. f. d. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. 162:6 (1955).
W. Jordan,
H.B. Rosenbaum u.
J.H. Dingle :
- Kimmig J. : zit. n. Vonderbank H. - Hautarzt 1:518 (1950).
- Kligman H. zit. n. Blum J.E. - Schwz. Med. Wschr. 84:
F. Bruhns und 1197-1202 (1954).
H.L. Alexander :
- Kleine F. und zit. n. Dennig u. Hangleiter H. - Med. Klin. 43:3 (1947).
R. Natrop :
- Köhler V. und Schwarze Haarzunge während parenteraler Therapie
H. Kleinfelder : mit Penicillin. - Ärzt. Wschr. 5:221 f. (1950).
- Kolb S. und zit. n. Schönfeld W. u. J. Kimmig. - Sulfonamide i. Penicillin. - Ferdinand Enke, Stuttgart (1948).
M. Gray :
- Kolodny M.H. und zit. n. Römer K.H. - J. Mer. Med. Assoc. 130 :
E. Denhoff : 1058 (1946).
- Krakoff I.H. und Effects of large doses of chloramphenicol on
D.A. Karnofsky u. human subjects. - Kongr. Zentr. Bl. f. d. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. 165:245 (1956).
Burchenal :
- Kutscher A.H. Reactions following the Use of Aureomycin and
J. Budowsky, Procaine-Penicillin-Troches. - J. of Allergy 24:164-171 (1953).
St. L. Lane und
N.W. Chilton :

- Lahiri K.D. : zit. n. Köhler V. und H. Kleinfelder. - J. Amer. Med. Assoc. 22:425 (1943).
- Lamarr J. : zit. n. Vonderbank H. - Mer. Med. Assoc. 141:938 (1949).
- Lambert H. : Lesions buccales chez l'enfant au cours du traitement. - Zentr.Bl. f. H.N.O. 41/185 (1950/51).
- Leitner Z.A. : zit. n. Blum E.J. - Brit. Med. J. 491 (1950).
- Lenette E.H.
G. Meiklejohn u.
H.H. Thelen : zit. n. Vonderbank H. - Ann. New York Acad. Sci 51:331 (1948)
- Lichterhan J : Oral moniliasis-a complication of aureomycin therapy. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 82:123 (1953).
- Lipnick M.J.
Kligman A.M. u.
Strauss R. : zit. n. Blum J.E. - I invest. Derm. 18:247 (1953).
- Löhe H. und
H. Teller : Ungewöhnliche Nebenwirkungen bei Penicillin. - Derm. Wschr. 119:645-650 (1947/48).
- Long D.A. : zit. n. Marchionini A. und H. Götz.- Brit. Med. J. 390 (1947).
- Mallen S. und
O. Cullar : zit. n. Schittko H. - Amer. Allergy 7:1-3 (1949).
- Manheim S.D. und
J.A. Ries : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin und Achromycin. Editio Cantor/Aulendorf (1956).
- Marchionini . u.
H. Götz : Penicillinbehandlung der Hautkrankheiten. - Springer - Verlag Berlin, Göttingen Heidelberg. (1950).
- Martin R. und
L. Rost : zit. n. Schönfeld W. u. J. Kimmig. - Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. - Gustav Fischer, Jena (1950).
- Matras A. : Zur Kenntnis der Nebenwirkungen u Hautschädigungen des Streptomycins insbesondere beim Pflegepersonal. - Ztschr. f. Haut u. Geschl. 14:237-242 (1953).
- Marwin R.M. : zit. n. Blum E.J. - I. invest. Derm. 12:229 (1949).
- Mayr J. : Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. - Gustav Fischer, Jena (1950).

- Mazzei E. S. u.
Y. E. Dameno : Complicaciones y accidentes poco frecuentes en el curso de la penicilinoterapia. Veteado dentario : enteritis por microsocos; shock por bencilpenicilina. - Zentr. Bl. f. Kinderheilk. 52:276 (1955).
- Mc. Corry R.L. u.
J.A. Weaver : zit. n. Vonderbank H. - Lancet 1102 (1955).
- Meyler L. : Side Effects of Drugs. - Elsevier Publishing Company Amsterdam-London-NewYork. (1952).
- Misgeld J. : zit. n. Renovanz H.H. - Med. Mschr. 10:382-384 (1956).
- Mollaret P- : zit. n. Blum J.E. - Schwz. Med. Wschr. 84:1197-1202 (1954).
- Mondini G.T.
C.A. Carlon u.
R.A. Barbato : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin u. Achromycin Editio Cantor/Aulendorf (1956).
- Moore J.C. : zit. n. Grimmer H. - Amer. J. Syph. Go. Ven. Dis. Vol. 33 No. 1. Jan. (1949).
- Mühlesns K. : zit. n. Vonderbank H. - Med. Klin. 50:1415 (1955). Ztschr. f. Haut. u. Geschl. 20:83 (1956).
- Müller R. u.
H. Vogt : Über die Nebenwirkungen von Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin. - Praxis 51:1047-1052 (1951).
- Nadel-Valladura: zit. n. Alexander H.L. - Med. clin. (Barcelona) 17:309 (1951).
- Neuhauser J. : Successful Tretment of Intestinal Moniliasis with fatty Acid-Resus Complex. - Amer. Med. Assoc. Arch. of. Int. Med. 93:53-60 (1954).
- Oppenheim M.
Gonzaguq de Meyer: Granulo- u. Thrombocytopenie infolge Streptomycin-Behandlung. - Schwz. Med. Wschr. 79:1187-1190 (1949).
- Paine Th. F. : zit. n. Blum J.E. - Antibiot. and Chemother 2:653 (1952).
- Pallister R.A. : Death from Dermatitis and Stomatitis during streptomycin Therapy. - Brit. Med. J. 1271 f. (1949).
- Panja D.A.
A.K. Banerjee : Fatal antibiotic sensitiveness. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 81/27 (1952).
- Pappenford R.B.
Moore M
C. Cambell und S
Saslaw : zit. n. Blum. E. j. - Proc. Soc. exp. Biol. 70:562 (1949).

- Peck S. M. und F. Siegal : zit. n. Graul E.H. und R. Menzel: - J. Amer. Med. Assoc. 138:631 (1948).
- Rabinovitsch J. u. C. Snitkoff : Acute Exfoliative Dermatitis and Death Following Penicillin-Therapy. - J. Mer. Med. Assoc. 138: 496-498 (1948).
- Kalston R.J. und E. H. Payne : Treatment of chronic Brucellosis with Chloramphenicol and Aureomycin. - J. Amer. Med. Assoc. 142:159-161 (1950).
- Rauch S. : Die granulationshemmende u. epithelisations-fördernde Wirkung bei lokaler Penicillinapplikation. - Schwz. Med. Wschr. 79:7 (1949).
- Reimann H.A. : Infectious Diseases. - Amer. Med. Assoc. Arch. of Int. Med. 87:128-174 (1951).
- Renovanz H.D. : Mundschleimhauterkrankungen nach antibiotischer Behandlung bei Tuberkulosepatienten. - Med. Mschr. 10:382-384 (1956).
- Richter L. und R. Ruth : zit. n. Römer K.H. - Ärztl. Wschr. 1:196-200 (1946).
- Robinson R.C. H. Grimmer F. Wegmann und J. Ronald : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin und Achromycin. Editio Cantor/Aulendorf (1956).
- Römer K.H. : Das Antibioticum Penicillin. - Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München-Wien. (1947).
- Ronchese Fr. und A.B. Kern : Hairy tongue, following the use of aureomycin ointment. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 87 : 67 (1954).
- Rossi E. : zit. n. Schürmann. - Helvetica Paediatr.Acta. 7:397 (1952).
- Rossier P.H. : Antibiotica und Mykosen. - Helvetica Medica Acta. 19:261-270 (1952).
- Rossier P-H. R. Ormerod und L. Plansin : zit. n. Blum E. J.-Schwz. Med. Wschr. 84:1197-1202 (1954).
- Roth L. H. : Tentative methods for the relief of discoloration of the tongue and of glossitis associated with the use of aureomycin. - Zentr. Bl. f. H.N.O. 45:220 (1952).
- Rutenburg A.M. S.W. Jacob, Fr. B. Schweinburg u. J. Fine : Aureomycin in the Treatment of diffuse Peritonitis. - New. Eng. J. Med. 246:52 (1952).

- Sawicky H.H. und
Ch. R. Rein : Severe Reactions to Penicillin. - Arch. of
Derm. and Syph. 58:83-85 (1948).
- Schäfer H. : Unerwünschte Folgeerscheinungen der anti-
biotischen Therapie. - Mschr. f. Kinderheilk.
102:192-196 (1954).
- Schittko H. : Die Lokale Anwendung der Antibiotika unter
Berücksichtigungen der Nebenwirkungen. -
Ztschr. f. Haut u. Geschl. 15: 116-122 (1953).
- Schmidt H.
H. Losen und
W. Heinen : Sanamycin (Actinomycin C) in der Behandlung
bösaertiger Geschwülste und der Lymphogranulo-
matose. - Dtsch. Med. Wschr. 80:140-143 (1955).
- Schönfeld W. u.
J. Kimmig : Sulfonamide u. Penicilline. - Ferdinand Enke,
Stuttgart (1948).
- Schroeder H. : Vit.-Mangelstörungen als Nebenwirkungen mo-
derner Antibiotika. - Med. Welt 20:817 (1951).
- Schulte W. C. : B complex avitaminosis with oral aureomycin. -
Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 82:246 (1953).
- Schuppli R. : Über das Auftreten allergischer Reaktionen bei-
der Therapie mit Penicillin u. Streptomycin. -
Schwz. Med. Wschr. 81:589-592 (1951).
- Schuermann H. : Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. -
(2. Auflage) - Urban u. Schwarzenberg, München
und Berlin (1958).
- Schürmann R. : Über Soormykosen nach antibiotischer Behandlung.
Ärztl. Wschr. 8:719-721 (1953).
- Seletz R. : zit. n. Vonderbank H. - Amer. Women's Assoc.
9:335 (1954).
- Seligman S.A. : zit. n. Blum J. E. - Brit. Med. J. 1421 (1954)
- Siegal L.
C. Lyons
H.P. Steiger u.
D.M. Pillsburg : zit. n. Marchionini A. u. H. Götz. - Penicillin-
Behandlung der Hautkrankheiten. Springer, Berlin
und Heidelberg (1950).
- Silvers G. : zit. n. Graul E. H. und R. Menzel. - Hautarzt
2:55-52 (1951).
- Sterling A. : Anaphylactic Shock Following Penicilling Tharapy
in Bronchial Asthma. - J. of Allergy 24:542-
546 (1953).
- Stewart G.T.
M. Stone u.
L. Mersheimer : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin und Achro-
mycin. Editio Cantor, Aulendorf (1950).

- Stoffel E. : Aureomycin-Therapie des Morbus Bang. - Schwz. Med. Wschr. 80:1005-1010 (1950).
- Storck H. : zit. n. Blum J. E. bzw. Schuppli R. - Dermatologica (Basel) 98:211 (1949).
- Suchecky A. T. : zit. n. Marchionini A. und H. Götz. - Brit. Med. J. 938 (1946).
- Tasker J. R. : Fatal agranulocytosis during treatment with Chlorpromazine. - Zentr. Bl. f. d. ges. Inn. Med. und Grenzgeb. - 161:325 (1955).
- Templeton L. : zit. n. Graul E. H. und R. Menzel. - Arch. of Dermat. 56:326 (1947).
- Tomaszewski T. : Incidence of black tongue in antibiotic Treatment. Zentr. Bl. f. d. ges. Inn. Med. u. Grenzgeb. 154:55 (1954).
Side-effects of Chloramphenicol and Aureomycin with special Reference to oral Lesions. - Brit. Med.J. 388-392 (1951).
- Ungar J. : zit. n. Grimmer H. - Brit. med. J. Apr. (1949).
- Valentine F.C. : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin und Achromycin.
W. Loh u. Editio Cantor, Aulendorf (1956).
E. E. Baker :
- Vivell O. u. I. Germer : Soorpilzinfektionen u. Antibiotikatherapie. - Kinderärztl. Praxis 20:97-104 (1952).
- Vonderbank H.: Aureomycin u. Achromycin. Klinische Wirkungen u. deren experimentelle Grundlagen. - Editio Cantor, Aulendorf (1956).
- Walter A.M. u. L. Heilmeyer : Antibiotika-Fibel. - Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1954).
- Waldbott G. L: Anaphylactic death from penicillin. - J. Amer. Med. 139:26-49 (1949).
- Wanner F. u. A.Kaufmann : zit. n. Renovanz H. D. - Med. Mschr. 10:382-384 (1956).
- Watson K.C. u. E. A. Haunz : zit. n. Vonderbank H. - Aureomycin u. Achromycin. Editio Cantor, Aulendorf (1956).
- Wegmann T. : zit. n. Blum E. J. - Schwz. Med. Wschr. 83:786 (1953).
- Weinstein L. : zit. n. Vonderbank H. - New. Engl. J. Med. 235:101 (1946).

- Wilensky A. C. : Fatal delayed anaphylactic shock after penicillin. - J. Amer. Med. Assoc. 131:1384 (1946).
- Wilkinson A.G. u.
K. Zinnemann : Allergy to Pencillin with Symptoms of Serum sickness. - Brit. Med. J. 865 f. (1957).
- Wofford Ch. P. : Anaphylaxis to penicillin. - Zentr. Bl. f. Haut u. Geschl. 87:210 (1954).
- Wolfson S. A. : Black hairy tongue from penicillin. - J. Amer. Med. Assoc. 140:1206-1208 (1949).
- Woods J.
J. H. Manning u.
Ch. Patterson,
F. Durham : Monilial Infections complicating, the Therapeutic use of Antibiotics. - J. Amer. Med. Assoc. 145:207-211 (1951).
- Zimmerman L.E.
Geiger A. L. u.
Ph. Rossier u.
T. Wegmann : zit. n. Blum J. E. - Schwz. Med. Wschr. 84:1197-1202 (1954).
- Zinzius J. : Nebenwirkungen der Antibiotika und ihre Verhütung. - Der Landarzt 31:491-494 (1955).
Typische Aureomycinnebenwirkungen. - Zschr. f. Haut u. Geschl. 15:234-235 (1953).

L e b e n s l a u f .

Am 7. Januar 1933 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Michael Hans Detsch und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Müller, in Homburg / Saar geboren. Ab Ostern 1939 besuchte ich in Dülken die Volksschule, ab 1943 das Progymnasium und ab 1949 das Mathem.-Naturwiss. Gymnasium in Mönchengladbach, wo ich am 4. März 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im Sommersemester 1953 an der Universität München, wo ich im Frühjahr 1955 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im Sommersemester 1956 setzte ich mein Studium in Würzburg fort und legte am 31. Oktober 1957 die zahnärztliche Prüfung ab. Seither war ich mit der Abfassung meiner Dissertation beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Klaus Detsch.

